

STERILISATION VON MEDIZINPRODUKTEN:  
**VALIDIERUNG DER  
STRAHLENSTERILISATION**

## **INHALT**

<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>03</b>
<b>2. STERILISATION ALS FINALER HERSTELLUNGSSCHRITT .....</b>	<b>04</b>
<b>3. WAHL DES STERILISATIONSVERFAHRENS .....</b>	<b>05</b>
<b>4. TECHNISCHE GRUNDLAGEN .....</b>	<b>05</b>
<b>5. VALIDIERUNG DER STRAHLENSTERILISATION .....</b>	<b>06</b>
<b>5.1 MIKROBIOLOGISCHE VALIDIERUNG .....</b>	<b>06</b>
<b>5.2 DOSIMETRISCHE VALIDIERUNG .....</b>	<b>11</b>
<b>5.3 ANWENDUNGSTECHNISCHE VALIDIERUNG .....</b>	<b>12</b>
<b>5.4 REVALIDIERUNG .....</b>	<b>15</b>
<b>6. ZWEITQUALIFIZIERUNGEN .....</b>	<b>15</b>
<b>FAZIT .....</b>	<b>17</b>

## 1. EINLEITUNG

**Die Medizintechnikbranche gilt als wachstumsstark, zukunftssträftig – und innovativ!** So erzielen die deutschen Medizintechnikhersteller laut Angaben des BVMed rund ein Drittel ihres Umsatzes mit Produkten, die nicht älter als drei Jahre sind.<sup>1</sup> Insgesamt soll es nach Schätzungen des Bundesgesundheitsministeriums rund 400.000 verschiedene Medizinprodukte geben.<sup>2</sup> Beispiele sind neben Geräten für Diagnostik, Chirurgie, Intensivmedizin auch Implantate, Verbandmittel, OP-Material und Labordiagnostika. Für eine Vielzahl dieser Produkte, so wie auch für pharmazeutische Primärpackmittel und Bioreaktoren, ist Sterilität zwingende Voraussetzung, um in Verkehr gebracht werden zu können. Dabei ist es wichtig, dem Sterilisationsverfahren schon in der Designphase des Produkts entsprechende Aufmerksamkeit zu schenken, denn die Wahl für ein Verfahren ist unter anderem mit einer Reihe von Materialfragen verbunden – und setzt immer eine Validierung des Produkts voraus.

1. vgl. BVMed Branchenbericht Medizintechnologien 2020, Mai 2020  
2. ebd.

Aufgrund der speziellen Technologie sowie des Aufwandes für den Betrieb entsprechender Anlagen werden Sterilisationsprozesse in der Regel an einen spezialisierten Dienstleister ausgelagert. Insgesamt ist in Deutschland in den letzten Jahren ein Trend zur Strahlensterilisation erkennbar, bedingt durch die Vorteile des Prozesses in Bezug auf seine Einfachheit und Zykluszeit. Besonders häufig wird mit Gammastrahlen, zunehmend auch mit Betastrahlen sterilisiert. X-Ray befindet sich in einer frühen Entwicklungsstufe. Die notwendigen Schritte zur Validierung der Strahlensterilisation sind wie bei allen Sterilisationsmethoden vielschichtig und setzen einen engen Austausch zwischen Hersteller und Sterilisationsdienstleister voraus.

**Zu beachten ist auch:** Wann immer im späteren Verlauf Änderungen am Produkt selbst oder dessen Herstellungsprozess erfolgen, müssen diese vom Hersteller bewertet und unter Umständen eine Revalidierung des gewählten Verfahrens durchgeführt werden. Auch bei strategischen Entscheidungen zur Reduzierung von Ausfallrisiken und Versorgungslücken – zum Beispiel der Zweitqualifizierung eines Produktes für eine weitere Anlage oder einen zusätzlichen Sterilisationsdienstleister – ist eine Validierung des Verfahrens unabdingbar.

**Seitens der Hersteller sind Validierungsprozesse oftmals mit zahlreichen Fragestellungen verbunden:** Wie zeitaufwendig ist das Verfahren und welche Schritte sind grundsätzlich erforderlich? Welche Ressourcen werden benötigt? Was ist konkret zu tun, wenn ein Produkt für eine zweite Anlage validiert werden soll? Und: Was ist bei einem Wechsel von einer anderen Sterilisationsmethode zur Strahlensterilisation zu beachten?



#### **Wie wird Sterilität für Medizinprodukte definiert?**

Die Norm DIN EN 556-1 definiert, dass ein Medizinprodukt steril ist, wenn die theoretische Wahrscheinlichkeit, einen lebensfähigen Mikroorganismus auf oder in dem Produkt zu finden, kleiner als 1:1.000.000 ist. Deshalb lässt sich festhalten: Es gibt keine absolute Sterilität!

## **2. STERILISATION ALS FINALER HERSTELLUNGSSCHRITT**

Sterilität ist in der medizinischen Diagnostik und bei Medizinprodukten unerlässlich, zum Beispiel für Implantate oder Einmalprodukte für den OP-Bereich (Katheter, Kanülen, Stents, Wundabdeckungen). Doch selbst bei größter hygienischer Sorgfalt und kontrollierten Produktionsprozessen im Reinraum ist es nicht möglich, ein steriles Produkt herzustellen. Um einen sterilen Zustand zu erreichen, müssen die Produkte einen nachgelagerten Sterilisationsprozess durchlaufen.

Um Produkte in einen sterilen Zustand zu überführen, haben sich unterschiedliche Verfahren und Technologien etabliert. Jeder Sterilisation geht dabei ein Validierungsprozess voraus. Dieser ist erforderlich bei

- der Markteinführung eines Produkts,
- der Qualifizierung einer zweiten Anlage oder eines zweiten Lieferanten unter Beibehaltung des gewählten Sterilisationsverfahrens sowie
- einem Wechsel von einem etablierten zu einem anderen Sterilisationsverfahren.



#### **Was bedeuten Validierung und Verifizierung?**

Die Validierung ist ein komplexer Prozess, in dessen Verlauf der Nachweis erbracht wird, dass die normativen Anforderungen an die Herstellung eines Medizinprodukts erfüllt worden sind. Durch die Verifizierung wiederum wird bestätigt, dass initial festgelegte Anforderungen aus der Validierung auch weiterhin erfüllt werden (siehe auch DIN EN ISO 11139).

### **3. WAHL DES STERILISATIONSVERFAHRENS: WELCHE PRODUKTE KÖNNEN MITHILFE VON STRAHLEN STERILISIERT WERDEN?**

Für das Sterilisieren von Produkten stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. Zu den gängigsten zählt die Sterilisation mit Beta- oder Gammastrahlung. Daneben kann mit chemischen Verfahren, wie z. B. der Begasung mit Ethylenoxid oder Hitze sterilisiert werden. Steht das Design eines neuen, zu sterilisierenden Produkts an, ist zunächst zu klären, ob das Verfahren der Strahlensterilisation Anwendung finden kann. Gleiches gilt für einen Wechsel von einem anderen, etablierten Sterilisationsverfahren zur Strahlensterilisation. Bei der Beurteilung spielen unter anderem die verwendeten Materialien, der konstruktive Aufbau, die Funktionalität, die Verpackung und das Packschema des Produkts eine wichtige Rolle. Je einfacher ein Produkt aufgebaut ist, desto erfolgversprechender wird die Validierung ablaufen.

Beta- und Gammabestrahlung ermöglicht die Sterilisation von Kunststoffprodukten und verschiedenster weiterer Materialien in der abgedichteten Endverpackung. Ein weiterer Vorteil der Strahlensterilisation ist, dass die Produkte unmittelbar nach der Behandlung in Verkehr gebracht werden können, was wiederum beträchtliche Zeiteinsparungen bedeutet. Die Bestrahlung ist rückstandsfrei und geschieht ohne nennenswerte Temperaturerhöhung. Weil das komplette Produkt durchstrahlt wird, empfiehlt sich die Strahlensterilisation auch bei schwierigen Geometrien, wobei der Bestrahlung mit Elektronen in Abhängigkeit vom Aufbau und der Dichte des Produkts Grenzen gesetzt sind. Für Produkte, die mikroelektronische Komponenten enthalten, ist die Sterilisation mit Strahlen nicht geeignet. Bei Polymeren ist die Beständigkeit gegenüber ionisierenden Strahlen zu prüfen, die zu Verfärbungen oder sogar funktionalem Abbau führen können. Besonders problematisch sind hier zum Beispiel PTFE und Polyacetale wie POM (siehe Tabelle 3).

### **4. TECHNISCHE GRUNDLAGEN: PRINZIP DER BESTRAHLUNG MIT BETA- UND GAMMASTRAHLEN**

Die Bestrahlung erzeugt eine Schädigung der DNA im Zellkern von Mikroorganismen. Auf diese Weise verlieren diese zuverlässig ihre Reproduktionsfähigkeit beziehungsweise sterben ab; die Produkte werden steril. Als unerwünschte Nebenreaktionen kann es zu Vernetzungs- oder Abbaureaktionen von Makromolekülen kommen, z. B. in polymeren Werkstoffen des Medizinprodukts oder der Verpackung. Beide Technologien folgen diesem Prinzip, wobei auch Unterschiede zwischen Beta- und Gammastrahlen zu verzeichnen sind, wie die folgende Tabelle zeigt.

**Tabelle 1:** Technologische Unterschiede Elektronen- und Gammastrahlung

Parameter	Elektronenstrahlung	Gammastrahlung
Dosisleistung	hoch	niedrig
Eindringtiefe	mittel	sehr hoch
Bestrahlungszeit	wenige Sekunden	mehrere Stunden
Energiequelle	elektrischer Strom	Kobalt-60
Bestahlungseinheit	Einzelkartons	Paletten
Verfahrensbeschreibung	Elektronen werden in einer Glühkathode emittiert und dann im Hochvakuum durch ein starkes elektrisches Feld auf sehr hohe Geschwindigkeit beschleunigt. Der Elektronenstrahl wird beim Austritt aus dem Beschleuniger durch ein Magnetfeld zeilenförmig mit hoher Frequenz auf das Produkt abgelenkt.	Gammastrahlen entstehen durch den Zerfall eines radioaktiven Isotops, z. B. Kobalt-60. Die Strahlen haben eine hohe Eindringtiefe und durchstrahlen komplette Paletten oder Gebinde. Kobalt-60 ist in Einzelquellen angeordnet und in der Quellenwand verbaut, wodurch ein einzigartiges Strahlenfeld erzeugt wird. Durch dieses Strahlenfeld werden die zu sterilisierenden Produkte über einen fest vorgegebenen Weg transportiert. Dabei wird die erforderliche Strahldosis ins Produkt abgegeben.

## 5. VALIDIERUNG DER STRAHLENSTERILISATION

Der Weg zum sterilen Produkt erfordert eine Validierung und ist für Strahlensterilisationsprozesse über die Verfahrensnorm DIN EN ISO 11137 geregelt. Die Validierung gliedert sich dabei in drei Teile:

- die mikrobiologische,
- die dosimetrische und
- die anwendungstechnische Validierung.

Diese bedingen einander und erfordern einen engen fachspezifischen Austausch zwischen Hersteller und Dienstleister. Die drei Validierungsstufen werden im weiteren Verlauf genauer beschrieben.

### 5.1 MIKROBIOLOGISCHE VALIDIERUNG

Die mikrobiologische Validierung dient zur Ermittlung der Bestrahlungsdosis, die ein nicht steriles Produkt in ein steriles überführt. Hierzu wird zunächst der mikrobiologische Ausgangszustand, das heißt die Anzahl und Art der Mikroorganismen, an repräsentativen Mustern bestimmt.

Im zweiten Teil der mikrobiologischen Validierung werden anschließend weitere Musterteile mit der sogenannten Verifikationsdosis bestrahlt. Dies dient dazu, den Nachweis zu erbringen, dass mit dieser Dosis alle Teile in einen sterilen Zustand überführt werden können.

Für den Nachweis können verschiedene Wege gewählt werden, die im zweiten Teil der Norm DIN EN ISO 11137 beschrieben sind.

**Man unterscheidet folgende Verfahren der mikrobiologischen Validierung:**

- Methode Verfahren 1
- Methode Verfahren  $VD_{max}^{15}$  und  $VD_{max}^{25}$
- Methode Verfahren 2

**Welches Verfahren Anwendung findet, ist zum Beispiel abhängig von**

- der Keimzahl bzw. der mikrobiologischen Ausgangssituation,
- den Produktionsbedingungen (Grad der Automatisierung, Produktionsumfeld/Reinraumfertigung/Handarbeit),
- der Materialauswahl (Verwendung natürlicher Stoffe mit einer höheren Vorverkeimung, z. B. Baumwolle, oder synthetischer Materialien, z. B. Kunststoffe),
- Losgröße und Produktionsmengen (kontinuierliche Produktion, Stückzahlen)
- und auch den Kosten.



**WICHTIG:** Die Herstellung der Produkte muss unter überwachten und kontrollierten Bedingungen erfolgen. Die zulässige Schwankung der Keimbelastung muss definiert werden.

Vor der Überarbeitung der Norm im Jahr 2006 waren die Verfahren 1 und 2 die beiden etablierten Methoden. Die Verfahren  $VD_{max}^{15}$  und  $VD_{max}^{25}$  sind im Zuge der neuen Normenfassung als weitere Verfahren hinzugekommen. Letztere finden am häufigsten Anwendung, da mit deutlich reduziertem Prüf- und Kostenaufwand die erstmalige Festlegung einer Standard-Bestrahlungsdosis von 15 kGy ( $VD_{max}^{15}$ ) bzw. von 25 kGy ( $VD_{max}^{25}$ ) möglich ist. Verfahren 1 kommt am zweithäufigsten zum Einsatz. Verfahren 2 wird aufgrund des hohen Aufwandes dagegen nur sehr selten gewählt.

**Die folgende Übersicht erläutert die wesentlichen Unterschiede zwischen den drei Methoden:**

→ **Methode Verfahren 1: Dosisfestsetzung unter Verwendung der Keimbelastung**

Bei Verfahren 1 gilt es abzuschätzen, wie resistent die auf dem Produkt befindliche Keimpopulation gegen Bestrahlung ist. Diesen Zusammenhang geben die Tabellenwerke der Norm DIN EN ISO 11137-2 vor. Entsprechend der durchschnittlichen Keimbelastung eines Produktes werden in

\* SAL bedeutet Sterility Assurance Level bzw. Sterilitätssicherheitsniveau

diesen Tabellen korrespondierende Dosiswerte genannt, die einen bestimmten SAL\* bei einer Standard-Resistenzverteilung in der Keimpopulation gewährleisten.

Im Falle des Verfahrens 1 wird für die Prüfung mit der Verifikationsdosis ein SAL von  $10^{-2}$  gewählt. Dies bedeutet, dass die Validierung anerkannt werden kann, wenn nach der Bestrahlung der Produkte mit der entsprechenden Verifikationsdosis maximal zwei Produkte von 100 im Sterilitätstest als positiv auffallen (d. h. Unsterilität aufweisen).

In diesem Fall sind die auf dem Produkt befindlichen Keime gegen den Bestrahlungsvorgang ebenso oder weniger resistent. Bei bestandener Validierung ist die für die Routinebestrahlung erforderliche Dosis zur Gewährleistung eines SAL von  $10^{-6}$  ebenfalls den Tabellen zu entnehmen. Der beispielhafte Ablauf dieser Methode wird im weiteren Verlauf des Whitepapers kurz dargestellt.

→ **Methode  $VD_{max}^{25}$ : Bestätigung einer ausgewählten Sterilisationsdosis**

Ähnlich wie bei Verfahren 1 gilt es auch bei Verfahren  $VD_{max}^{25}$  abzuschätzen, ob die auf dem Produkt befindliche Keimpopulation im Vergleich zum Test ebenso oder weniger resistent gegen Bestrahlung ist. Auch hier werden die Tabellenwerke der Norm DIN EN ISO 11137-2 zur Bewertung herangezogen. Im Falle des  $VD_{max}^{25}$ -Verfahrens wird für die Prüfung mit der Verifikationsdosis ein SAL von  $10^{-1}$  gewählt. Dies bedeutet, dass die Validierung anerkannt werden kann, wenn nach der Bestrahlung der Produkte mit der entsprechenden Verifikationsdosis maximal ein Produkt von zehn im Sterilitätstest als positiv auffällt (d. h. Unsterilität aufweist).

In diesem Fall sind die auf dem Produkt befindlichen Keime gegen den Bestrahlungsvorgang ebenso oder weniger resistent. Bei bestandener Validierung ist eine Sterilisationsdosis von 25 kGy ausreichend, um einen SAL von  $10^{-6}$  zu gewährleisten. Dieses Verfahren ermöglicht eine deutlich kostengünstigere Realisierung der Validierung, da beim Dosisexperiment nicht mehr 100 bestrahlte Produkteinheiten einzeln auf Sterilität geprüft werden müssen, sondern lediglich zehn. Ein weiterer Unterschied des Verfahrens  $VD_{max}^{25}$  zu Verfahren 1 liegt in der Begrenzung der durchschnittlichen Keimbelastung von 1.000 koloniebildenden Einheiten (KBE) pro Produkteinheit.

Auch für dieses Verfahren wird der beispielhafte Ablauf im weiteren Verlauf des Whitepapers kurz dargestellt. Der Ablauf von Verfahren  $VD_{max}^{15}$  ist vergleichbar mit dem Ablauf des Verfahrens  $VD_{max}^{25}$ . Der wesentliche Unterschied liegt hierbei in der Begrenzung der durchschnittlichen Keimbelastung von maximal 1,5 koloniebildenden Einheiten (KBE) pro Produkteinheit.



→ **Methode Verfahren 2: Extrapolation zur Dosisfestsetzung**  
 Verfahren 2 kommt aufgrund der hohen Komplexität und des damit verbundenen Validierungsaufwandes am seltensten zur Anwendung. Bei dem Verfahren werden Informationen über die Resistenz von Keimen gewonnen, so wie diese Keime tatsächlich auf den Produkten vorliegen. Hierbei werden insgesamt 280 Produkteinheiten mit stufenweise aufsteigenden Dosen bestrahlt. Nach erfolgter Bestrahlung werden diese 280 Produkteinheiten einzeln einem Sterilitätstest unterzogen. Für jede Dosisstufe wird im Anschluss die Anzahl der positiven Prüfungen ermittelt. Bei ansteigender Dosis nimmt demzufolge die Anzahl der gefundenen positiven Sterilitätstests ab. Dieses Ergebnis spiegelt die Resistenz der produkteigenen Keime gegenüber Bestrahlung wider. Im weiteren Verlauf wird als Ergebnis ein Dosisbereich ermittelt, mit dem weitere 100 Muster bestrahlt werden. Dies stellt den eigentlichen Dosis-Verifizierungsversuch dar. Nach der Bestrahlung werden auch diese 100 Muster einem Sterilitätstest unterzogen. Die Validierung kann anerkannt werden, wenn nach der Bestrahlung der Produkte mit der entsprechenden Verifikationsdosis maximal zwei Produkte im Sterilitätstest als positiv auffallen (d. h. Unsterilität aufweisen). Dies entspricht einem SAL von  $10^{-2}$ . Im Anschluss wird die Sterilisationsdosis über eine Gleichung bestimmt.

Im Unterschied zu den Verfahren Methode 1 und  $VD_{max}^{25}$  erfolgt keine Bestimmung der Keimbelastung außerhalb der Routineüberwachung.

**Tabelle 2:** Verfahrensübersicht ausgewählter mikrobiologischer Validierungen

Verfahren	Probenanzahl für die Bioburden-Bestimmung	Probenanzahl für die Bestrahlung mit VD/ Sterilitätstest*	Grenzen/ Werte [KBE]
Verfahren 1	3 x 10 Teile je 10 pro Charge, 3 Chargen	Tabelle 5, 6 <b>100 Teile</b> aus einer Charge <b>SAL <math>10^{-2}</math></b>	0,1–1.000.000
$VD_{max}^{15}$	3 x 10 Teile je 10 pro Charge, 3 Chargen	Tabelle 10 <b>10 Teile</b> aus einer Charge <b>SAL <math>10^{-1}</math></b>	max. 1,5
$VD_{max}^{25}$	3 x 10 Teile je 10 pro Charge, 3 Chargen	Tabelle 9 <b>10 Teile</b> aus einer Charge <b>SAL <math>10^{-1}</math></b>	max. 1.000
Verfahren	Probenanzahl für die Bestrahlung mit abgestuften Dosen	Probenanzahl für die Bestrahlung mit VD/ Sterilitätstest	Grenzen/ Werte [KBE]
Verfahren 2A Verfahren 2B	3 x 180 Teile je 180 pro Charge, 3 Chargen	<b>100 Teile</b> aus einer Charge <b>SAL <math>10^{-2}</math></b>	1–1.000.000 0,1–1,5

\* vgl. DIN EN 11137-2

### **BEISPIELHAFTER ABLAUF DER MIKROBIOLOGISCHEN VALIDIERUNG ANHAND DES VERFAHRENS 1:**

Zur Bioburden-Bestimmung werden bei dieser Methode aus drei unterschiedlichen Produktionschargen jeweils zehn Muster untersucht.

Nach Auswertung dieser 30 Einzeluntersuchungen wird eine Durchschnittsbelastung der Gesamtheit (overall average bioburden) aus allen Chargen ermittelt. Daraus lässt sich laut Tabelle 5 der DIN EN ISO 11137-2 eine Verifikationsdosis für einen SAL  $10^{-2}$  ermitteln. Im nachfolgenden Verifikationsdosis-Experiment werden 100 Einzelprodukte mit der festgelegten Verifikationsdosis in definierten, sehr engen Grenzen bestrahlt. Dabei darf die tatsächliche Dosis nicht mehr als 10 Prozent von der Verifikationsdosis abweichen. Anschließend werden diese 100 bestrahlten Proben einem Sterilitätstest unterzogen. Die Validierung kann dann anerkannt werden, wenn bei den untersuchten Proben nicht mehr als maximal zwei Untersuchungsergebnisse im Sterilitätstest positiv auffallen (Unsterilität). Die Sterilisationsdosis, die in der Routine mindestens erreicht werden muss, wird aus Tabelle 5 aus DIN EN ISO 11137-2 abgeleitet. Dabei wird die Sterilisationsdosis ausgewählt, die notwendig ist, um den geforderten SAL zu erreichen.

### **BEISPIELHAFTER ABLAUF DER MIKROBIOLOGISCHEN VALIDIERUNG ANHAND DES VERFAHRENS $VD_{max}^{25}$ :**

Zur Bioburden-Bestimmung werden bei dieser Methode aus drei unterschiedlichen Produktionschargen jeweils zehn Muster untersucht.

Nach Auswertung dieser 30 Einzeluntersuchungen wird eine Durchschnittsbelastung der Gesamtheit (overall average bioburden) ermittelt. Daraus lässt sich laut Tabelle 9 der DIN EN ISO 11137-2 eine Verifikationsdosis für einen SAL  $10^{-1}$  ermitteln. Im nachfolgenden Verifikationsdosis-Experiment werden zehn weitere, unsterile Produkteinheiten mit der festgelegten Verifikationsdosis bestrahlt. Dabei darf die tatsächliche Dosis um nicht mehr als zehn Prozent von der Verifikationsdosis abweichen. Anschließend werden diese zehn bestrahlten Proben einem Sterilitätstest unterzogen. Die Validierung kann dann anerkannt werden, wenn bei den untersuchten Proben nicht mehr als maximal ein Untersuchungsergebnis im Sterilitätstest positiv auffällt (Unsterilität).

Methode Verfahren 2 weicht von diesen oben beschriebenen Schritten ab. Für weitere Einzelheiten siehe Tabelle 2.

## 5.2 DOSIMETRISCHE VALIDIERUNG

Ziel der dosimetrischen Validierung ist die Beschreibung der Dosisverteilung bezogen auf eine definierte Produktanordnung in der Verpackung während der Bestrahlung. Als Ergebnisse dieser Untersuchung werden die Positionen der minimalen und maximalen Dosis bestimmt und die Korrekturfaktoren für den Routine-Bestrahlungsprozess unter Berücksichtigung der Kundenanforderungen ermittelt.

**Folgende Vorbetrachtungen werden bei der dosimetrischen Validierung zugrunde gelegt und müssen definiert werden:**

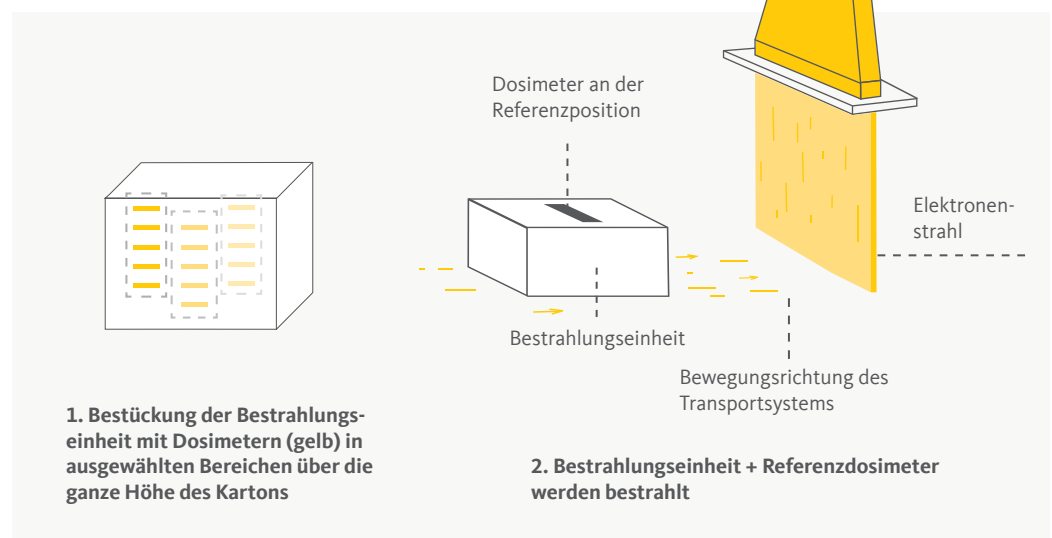
- Anzahl der durchzuführenden Dose Mappings
- Produkt (Einzelartikel / Bearbeitungsklasse)
- Ausrichtung der Produkte im Strahlenfeld
- Bewertung von Teilbeladungen
- Verpackung
- Anordnung des Produkts in der Verpackung

**Als Ergebnisse aus der Bestimmung der Dosisverteilung ergeben sich:**

- Positionen der Maxima
- Positionen der Minima
- Freigabegrenzen für die Dosismessung in der Routine zur Berechnung der minimalen und der maximalen Dosis
- bei Mehrfachmessungen die statistische Bewertung der Einzelergebnisse

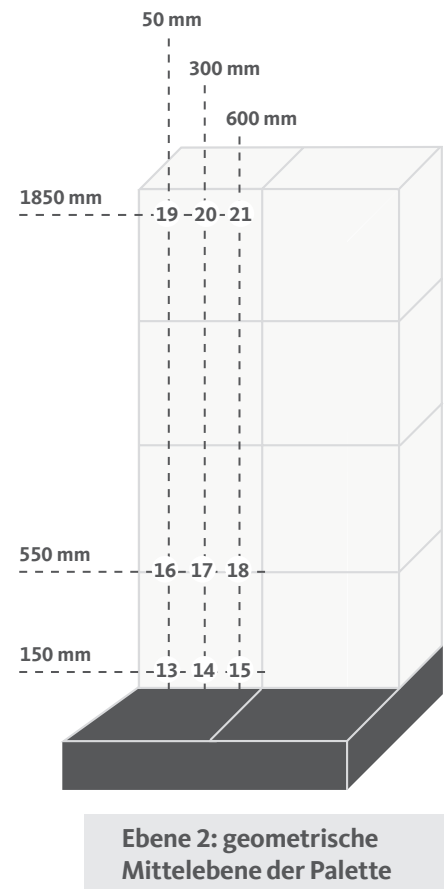
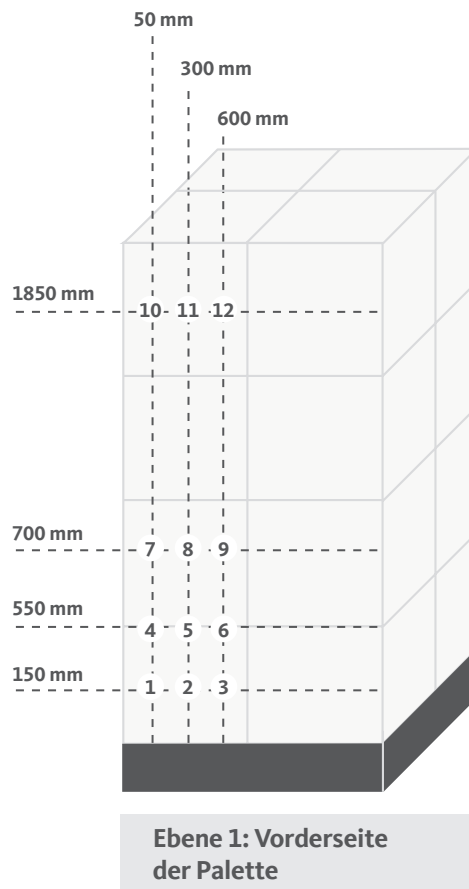
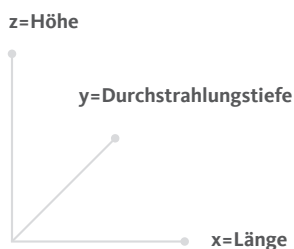
### Ablauf Dose Mapping Elektronenbestrahlung

Bei der Produktbestrahlung mit beschleunigten Elektronen wird das Dose Mapping an einzelnen Transportkartons durchgeführt, da diese die finale Bestrahlungseinheit darstellen.



### Dosimetrische Validierung bei Gammabestrahlung

In der Gamma-Anlage werden komplette Paletten bestrahlt. Aus diesem Grund wird die dosimetrische Validierung an Paletten durchgeführt. Die Dosimeterverteilung ist hier exemplarisch dargestellt. Sie ergibt sich aus der Anlagenqualifizierung und wird bei Bedarf produktspezifisch in Abstimmung mit dem Kunden festgelegt.



### 5.3 ANWENDUNGSTECHNISCHE VALIDIERUNG

Bei der anwendungstechnischen Validierung werden die Eigenschaften des Medizinprodukts und seiner Primärverpackung nach Abschluss aller Herstellprozesse bewertet. Da bei einer Bestrahlung mit Beta- und Gammastrahlen nicht nur Mikroorganismen abgetötet werden, sondern sich auch die Eigenschaften und Funktionen von Materialien, Verpackungen und Produkten verändern können, müssen diese Veränderungen untersucht werden. Änderungen am Produkt korrelieren häufig mit der Bestrahlungsdosis. Um diese dosisinduzierten Änderungen bewerten zu können, werden ausgewählte Muster in sehr engen Grenzen mit der maximalen Dosis bestrahlt und im Anschluss analysiert. Je nach Produkt sind verschiedene nachgelagerte Untersuchungen erforderlich.

Insbesondere Polymerwerkstoffe können durch Bestrahlung verändert werden. Hintergrund sind durch die Strahlenenergie ausgelöste chemische Reaktionen, wie Vernetzung, Kettenspaltungen oder Abbaureaktionen im Zusammenhang mit Luftsauerstoff. Die nachfolgende Tabelle gibt eine erste Übersicht darüber, ob ein Material grundsätzlich für die Strahlensterilisation geeignet ist. Hierbei wurden ausschließlich mechanische Kenngrößen berücksichtigt (z. B. Wärmeformbeständigkeit, Verschleiß und Reibung, elastomere Eigenschaften etc.). Metalle, Metalllegierungen und Keramik verhalten sich gegenüber Bestrahlung normalerweise unauffällig.

**Tabelle 3:** Materialbeständigkeit von Polymeren gegenüber Bestrahlung

Gruppe	Kunststoff	Beständigkeit	Bemerkungen
<b>Thermoplaste</b>	Aromatische Polyamidimide	***	hohe Festigkeiten, beständig durch molekulare Ringstruktur
	Polysulfon (PSU)	***	gelb-bräunliche Eigenfarbe, sehr beständig
	Polyimid (PI)	***	sehr beständig durch molekulare Ringstruktur
	Polystyrol (PS)	**	sehr beständig; bei transparenten Typen Verfärbung möglich; schlagfeste Typen weniger beständig
	Acrylnitril-Butadien-Styrol (ABS)	**	baut ab ca. 100 kGy ab; hohe Dosen bei schlagzähen Einstellungen vermeiden
	Polycarbonat (PC)	**	Verfärbungen möglich, Spezialtypen mit reduzierter Vergilbung erhältlich; nach Temperung können Verfärbungen verschwinden
	Aromatische Polyester (PET/PETG/PBT)	**	sehr stabil, behalten ihre sehr gute Transparenz; unbedingt vor Verarbeitung vortrocknen!
	Styrol-Acrylnitril-Copolymere (SAN)	**	Gelbfärbungen möglich
	Polyvinylidenfluorid (PVDF)	**	_____
	Ethylen-Tetrafluor-ethylen (ETFE)	**	_____
	Polyethylen (LDPE/HDPE/LLDPE/MDPE)	**	vernetzt zu höheren Festigkeiten, dabei Abfall der Reißdehnung; LDPE am beständigsten
	Polymethylmethacrylat (PMMA)	*	Verfärbungen bei ca. 20–40 kGy
	Cycloolefin-Copolymer (COC/COP)	*	behält seine gute Transparenz und Schlagzähigkeit
	Celluloseaceto-butyrat (CAB)	*	behält seine gute Transparenz und Schlagzähigkeit
	Polyamide (PA) aliphatische und amorphe Typen	*	Verfärbungen möglich; dünne Filme und Fasern vermeiden; PA 11 und PA 12 am besten geeignet
	Polyvinylchlorid (PVC)	*	Standardtypen nicht geeignet, Freisetzung von korrodierenden Gasen; Spezialtypen mit höherer Strahlenbeständigkeit erhältlich, Verfärbungen möglich
Fluoriertes Ethylen/Propylen (FEP)	*	_____	

Bezogen auf Abnahme der mechanischen Eigenschaften:

- \*\*\* hervorragend geeignet
- \*\* gut geeignet
- \* mit Einschränkungen geeignet
- o nicht empfehlenswert

Gruppe	Kunststoff	Beständigkeit	Bemerkungen	
<b>Thermoplaste</b>	Polypropylen-(PP)-Copolymer	*	stabiler als PP-Homopolymere; speziell stabilisierte Qualitäten werden empfohlen	
	Polypropylen Homopolymer (PP-H)	*	Abfall der mechanischen Eigenschaften mit steigender Bestrahlungsdosis bei Lagerung; nur stabilisierte Typen verwenden	
	Polyacetal (POM)	O	nicht empfehlenswert, sehr starke Versprödung	
	Polytetrafluor-ethylen (PTFE)	O	baut sehr stark ab, erzeugt korrodierende Gase; nicht geeignet	
<b>Duroplaste</b>	Phenol/Formaldehyd (PF-Formmassen)	***	alle Duroplaste sind sehr gut beständig; bei einigen können evtl. gasförmige Produkte abgespalten werden	
	Harnstoff/Formaldehyd (UF-Formmassen)			
	Melamin/Formaldehyd (MF-Formmassen)			
	Ungesättigte Polyester-Harze (UP-Harze)			
<b>Elastomere</b>	Nitrilkautschuk	**	_____	
	Ethylen-Propylen-Dien-Kautschuk (EPDM)	**	Produkte vernetzen u.U. zusätzlich	
	Polyurethan-Kautschuk			
	Ethylen-Vinylacetat (EVA)			
	Thermoplastische Polyurethane (TPU)	*	Eigenschaftsveränderungen sehr stark abhängig von der Wanddicke	
	Naturkautschuk			
	Silikone			Anstieg der Shore-Härte möglich
	Fluorelastomere			_____
Butyl- bzw. Halobutylkautschuke	bauen ab, Sterilisation nur in sehr engen Dosisfenstern möglich			

Bezogen auf Abnahme der mechanischen Eigenschaften:

- \*\*\* hervorragend geeignet
- \*\* gut geeignet
- \* mit Einschränkungen geeignet
- O nicht empfehlenswert

Neben diesen in der Tabelle dargestellten mechanischen Kenngrößen spielen bei der Bewertung auch die biologischen Eigenschaften eine essenzielle Rolle (u. a. Biokompatibilität und Zytotoxizität). Die Norm DIN EN ISO 10993 „Biologische Prüfung von Medizinprodukten“ beschreibt mögliche Untersuchungen je nach Produkt und Anwendungsfall. Darüber hinaus muss sichergestellt werden, dass sowohl das Produkt als auch die Primärverpackung die definierten Eigenschaften über den deklarierten Haltbarkeitszeitraum beibehalten. Hierzu werden im Laborversuch Prüfungen auf Integrität der Siegelnähte und Keimdichtigkeit des Verpackungssystems durchgeführt. Alle damit verbundenen Prüfungen werden über die Verpackungsvalidierung abgebildet. Zunehmend findet auch der Transportweg der Medizinprodukte Berücksichtigung: So wird über eine entsprechende Transportvalidierung untersucht, welchen Einfluss die logistischen Prozesse auf die Produktqualität haben.

## **5.4 REVALIDIERUNG**

Wer sterile Produkte in den Markt bringt, muss in regelmäßigen Abständen einen Nachweis über die Wirksamkeit des gewählten Sterilisationsverfahrens erbringen. Hierzu sind in zeitlich definierten, wiederkehrenden Abständen mikrobiologische Untersuchungen erforderlich. Neben diesen Untersuchungen im Rahmen der mikrobiologischen Revalidierung unterliegen alle im Verlauf der Lebensdauer eines Medizinprodukts vorgenommenen Änderungen einer Bewertung. Hierbei geht es vor allem um die Frage, ob die Änderungen Auswirkungen auf die Qualität der Produkte haben – ist dies der Fall, gilt es, geeignete Korrekturmaßnahmen zu etablieren. Für den Herstellschritt der Sterilisation wird empfohlen, gemeinsam mit dem Sterilisationsdienstleister die Änderungen in Hinblick auf den Sterilisationsprozess zu beurteilen, um gegebenenfalls erforderliche Anpassungen vorzunehmen. Idealerweise sollten diese Änderungen in einer ausreichenden Zeit vorab angekündigt werden, denn unter Umständen müssen Teilprozesse oder auch die komplette Verfahrensvalidierung wiederholt werden.

## **6. ZWEITQUALIFIZIERUNGEN: WIE KANN EINE WEITERE QUALIFIZIERUNG ABLAUFEN?**

Für Hersteller ist es heute immens wichtig, sich mit bestehenden Produktions- und Lieferketten auseinanderzusetzen und Ausfallrisiken bestmöglich vorzubeugen. Aus diesem Grund kann eine strategische Entscheidung dazu führen, ein bereits im Markt befindliches steriles Medizinprodukt für ein anderes Sterilisationsverfahren, eine zweite Anlage oder einen weiteren Lieferanten zu qualifizieren. Dies führt im Rahmen des Herstellprozesses zu wesentlichen Änderungen und muss validiert werden. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die erforderlichen Validierungsschritte, die bei einem Wechsel des Sterilisationsverfahrens zur Strahlensterilisation, einem Wechsel von Gamma- zu Betastrahlung oder umgekehrt oder einem Wechsel zu einer anderen Anlage anfallen.

**Tabelle 4:** Wechsel des Sterilisationsverfahrens, des Dienstleisters oder der Anlage und Validierungsschritte im Überblick

Wechsel des Sterilisationsverfahrens	Validierungsschritte		
	Mikrobiologische Validierung*	Validierung des Sterilisationsverfahrens	Anwendungstechnische Validierung
<b>Zuständigkeit</b>	Anlagenbetreiber + Hersteller	Anlagenbetreiber	Hersteller
<b>Andere Sterilisationsmethode (z. B. EtO-Sterilisation, Sterilisation mit feuchter Hitze) zur Strahlensterilisation</b>	Andere Methode: Erarbeitung der Sterilisationszyklen mit den verbundenen Sterilisationstests gemäß Norm  Strahlen: Durchführung des Verifikationsdosisexperiments gemäß DIN EN ISO 11137-2	Andere Methode: Erarbeitung des Sterilisationszyklus (Ziel: Festlegung der Verfahrensparameter, wie Temperatur, Feuchte, Zeit, Druck, Entgasungszeit)  Strahlen: Durchführung eines Dreifach-Dose-Mappings inkl. statistischer Bewertung gemäß DIN EN ISO 11137-3	Prüfung der Produkteigenschaften unter Berücksichtigung der geänderten Sterilisationsparameter inkl. geeigneter Primärverpackung
<b>Gamma- zu Betastrahlen</b>	Durchführung des Verifikationsdosisexperiments gemäß DIN EN ISO 11137-2	Durchführung eines Dreifach-Dose-Mappings inkl. statistischer Bewertung gemäß DIN EN ISO 11137-3	Prüfung der Produkteigenschaften unter Berücksichtigung der geänderten Sterilisationsparameter (Betastrahlen sind i. d. R. materialschonender als Gammastrahlen)
<b>Kein Wechsel des Verfahrens, sondern Wechsel zu einer anderen Anlage oder einem anderen Betreiber</b>	keine Aufwände; bestehende Validierung behält ihre Gültigkeit, da die Herstellungsbedingungen unverändert bestehen bleiben	EtO: Erarbeitung des Sterilisationszyklus (Ziel: Festlegung der Verfahrensparameter, wie Temperatur, Feuchte, Zeit, Druck, Entgasungszeit)  Strahlen: Durchführung eines Dreifach-Dose-Mappings inkl. statistischer Bewertung gemäß DIN EN ISO 11137-3	keine Aufwände; bestehende Validierung behält ihre Gültigkeit bei unveränderten Bestrahlungsbedingungen

\* Bestimmung und Bestätigung des SAL

Plant der Hersteller, das gewählte Sterilisationsverfahren beizubehalten und sein Produkt für eine zweite Anlage oder einen zweiten Lieferanten zu qualifizieren, behalten die mikrobiologische und die anwendungstechnische Validierung ihre Gültigkeit. In diesem Fall gilt es, die neue Anlage zu validieren beziehungsweise den Dienstleister zuzulassen – ein Prozess, der den wenigsten Aufwand erfordert. Im aufwendigsten Fall, das heißt bei einem Wechsel von einem etablierten Sterilisationsverfahren zu einer anderen Methode, sind neben der Zulassung des neuen Dienstleisters und



der neuen Anlage auch mikrobiologische und anwendungstechnische Validierungen erforderlich.

Strategisch betrachtet ist die Qualifizierung von Medizinprodukten für mehr als eine Anlage oder mehr als einen Dienstleister ein Thema, mit dem sich jeder Hersteller kritisch auseinandersetzen sollte und das aufgrund der langen Vorläufe nicht früh genug begonnen werden kann – die daraus entstehenden Vorteile überwiegen gegenüber den Validierungsaufwänden. Tabelle 4 zeigt an dieser Stelle auch, dass beispielsweise eine Verfahrensvalidierung zur Qualifizierung eines Produkts auf einer weiteren Anlage mit überschaubaren Aufwänden möglich ist.

## **FAZIT**

Angesichts der zahlreichen normativen Vorgaben, die für die Inverkehrbringung steriler Medizinprodukte gelten, sind Validierungsprozesse in der Medizintechnik komplexer als in anderen Branchen. Ohne Zweifel ist der Prozess aufwendig und wird aufgrund der normativen und gesetzlichen Entwicklungen in Zukunft nicht einfacher werden. Um eine erfolgreiche Validierung intern sicherzustellen, ist eine entsprechende Planung der Validierung selbst, der damit verbundenen personellen und finanziellen Ressourcen sowie des zeitlichen Ablaufs essenziell. Dies gilt für die Validierung neuer ebenso wie für Änderungen bereits im Markt befindlicher Produkte. Bei der Entscheidung für einen entsprechenden Sterilisationsdienstleister spielt auch die langfristige Bindung eine entscheidende Rolle. Daher gilt es auch, den Bedarf des Herstellers genau zu definieren und entsprechend die langfristig verfügbaren Sterilisations- und Anlagenkapazitäten zu planen. Bei guter Vorbereitung sowie durch engen Kontakt und frühzeitige Einbeziehung des Sterilisationsdienstleisters sind Validierungen zuverlässig umsetzbar. Die Experten von BGS stehen für einen Austausch gerne beratend zur Seite.

WIEHL

BRUCHSAL

SAAL AN  
DER DONAU

## IHR KONTAKT ZU UNS:

BGS BETA-GAMMA-SERVICE GMBH & CO. KG

[www.bgs.eu](http://www.bgs.eu)

[info@bgs.eu](mailto:info@bgs.eu)



FRITZ-KOTZ-STRASSE 12  
51674 WIEHL

T +49 (0) 2261 7899-0  
F +49 (0) 2261 7899-44



JOHN-DEERE-STRASSE 3  
76646 BRUCHSAL

T +49 (0) 7251 786-0  
F +49 (0) 7251 786-33



INDUSTRIESTRASSE 9  
93342 SAAL A. D. DONAU

T +49 (0) 9441 1777-0  
F +49 (0) 9441 1777-44