

E DIN EN ISO 11737-3:2026-03 (D/E)

Erscheinungsdatum: 2026-02-13

Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge - Mikrobiologische Verfahren - Teil 3: Prüfung bakterieller Endotoxine (ISO 11737-3:2023); Deutsche und Englische Fassung prEN ISO 11737-3:2026

Sterilization of health care products - Microbiological methods - Part 3: Bacterial endotoxin testing (ISO 11737-3:2023); German and English version prEN ISO 11737-3:2026

Inhalt	Seite
Europäisches Vorwort.....	8
Vorwort.....	9
Einleitung.....	10
1 Anwendungsbereich.....	12
1.1 Im Anwendungsbereich enthalten.....	12
1.2 Nicht im Anwendungsbereich enthalten.....	12
2 Normative Verweisungen.....	12
3 Begriffe.....	12
4 Allgemeine Anforderungen.....	19
5 Auswahl von Produkten.....	19
5.1 Allgemeines.....	19
5.2 Auswahl der Produkteinheiten.....	20
6 Verfahren für BET.....	21
6.1 Allgemeines.....	21
6.2 Berücksichtigung eines anwendbaren Endotoxin-Grenzwerts.....	22
6.2.1 Endotoxin-Grenzwert.....	22
6.2.2 Berechnung des Endotoxin-Grenzwerts für die Extraktionslösung.....	22
6.2.3 Maximal zulässige Verdünnung (MVD).....	22
6.3 Kritische Prüfparameter.....	23
6.3.1 Temperatur.....	23
6.3.2 Zeit.....	23
6.3.3 pH-Wert.....	23
6.4 Ausrüstung und Materialien.....	23
6.5 Reagenzien.....	24
7 Verfahrenseignung für BET (BET-Validierung).....	24
7.1 Allgemeines.....	24
7.2 Eignung des Produkts und des Prüfverfahrens.....	25
7.2.1 Gel-Clot-Technik.....	25
7.2.2 Kinetische Verfahren und Endpunktverfahren (chromogene und turbidimetrische Techniken).....	25
7.3 Probenvorbereitung.....	26
7.3.1 Allgemeines.....	26
7.3.2 Feste Produkte für die Gesundheitsfürsorge.....	27
7.3.3 Wässrige Produkte für die Gesundheitsfürsorge.....	27
7.3.4 Störung von Proben.....	28
7.4 Qualifizierung von Reagenzien und Analytikern.....	28
7.4.1 Qualifizierung von Reagenzien für die Gel-Clot-Technik.....	28

7.4.2	Qualifizierung von Reagenzien für kinetische Verfahren und Endpunktverfahren	28
7.4.3	Qualifizierung der Analytiker	29
8	Routineprüfung, Überwachung und Interpretation der Daten	29
8.1	Routineprüfung.....	29
8.1.1	Gel-Clot-Grenzwertprüfung	29
8.1.2	Gel-Clot-Assay.....	29
8.1.3	Kinetische Verfahren und Endpunktverfahren (chromogen und turbidimetrisch)	30
8.2	Überwachung (Prüfhäufigkeit).....	30
8.3	Interpretation der Ergebnisse	30
8.3.1	Allgemeines.....	30
8.3.2	Gel-Clot-Verfahren.....	31
8.3.3	Kinetische Verfahren und Endpunktverfahren.....	31
8.4	Datenanalyse	32
8.5	Statistische Verfahren	32
9	Aufrechterhaltung des BET-Verfahrens.....	32
9.1	Allgemeines.....	32
9.2	Änderungen am Produkt oder am Herstellungsprozess oder an beidem	32
9.3	Änderungen am BET-Verfahren	32
10	Alternativen zur Chargenprüfung.....	33
10.1	Allgemeines.....	33
10.2	Kriterien für die Festlegung von Alternativen zur Chargenprüfung.....	33
10.3	Bewertung des Herstellungsprozesses	34
10.3.1	Qualitätsplanung von Herstellungsprozessen.....	34
10.3.2	Prozessgestaltung	34
10.3.3	Prozesssteuerung.....	34
10.4	Änderungslenkung	34
10.5	Aufrechterhaltung der Risikobeurteilung	35
Anhang A (informativ) Leitlinien für den Test auf bakterielle Endotoxine (nach den		
	Unterabschnitten in diesem Dokument)	36
A.1	Anwendungsbereich.....	36
A.2	Normative Verweisungen	36
A.3	Begriffe	36
A.4	Allgemeine Anforderungen.....	36
A.5	Auswahl von Produkten.....	36
A.5.1	Allgemeines.....	36
A.5.2	Auswahl der Produkteinheiten	38
A.6	Verfahren für BET	42
A.6.1	Allgemeines.....	42
A.6.2	Berücksichtigung eines anwendbaren Endotoxin-Grenzwerts.....	43
A.6.3	Kritische Prüfparameter.....	46
A.6.4	Ausrüstung und Materialien.....	46
A.6.5	Reagenzien	47
A.7	Verfahrenseignungsprüfung für BET (BET-Validierung).....	47
A.7.1	Allgemeines.....	47
A.7.2	Eignung des Produkts und des Prüfverfahrens.....	47
A.7.3	Probenvorbereitung.....	48
A.7.4	Qualifizierung von Reagenzien und Analytikern	50
A.8	Routineprüfung, Überwachung und Interpretation der Daten	52
A.8.1	Routineprüfung.....	52
A.8.2	Überwachung (Prüfhäufigkeit).....	52
A.8.3	Interpretation der Ergebnisse	52
A.8.4	Datenanalyse	53
A.8.5	Statistisches Verfahren	53
A.9	Aufrechterhaltung des BET-Verfahrens.....	53
A.9.1	Allgemeines.....	53
A.9.2	Änderungen am Produkt oder am Herstellungsprozess oder an beidem	53

A.9.3	Änderungen am BET-Verfahren	53
A.10	Alternativen zur Chargenprüfung.....	53
A.10.1	Allgemeines.....	53
A.10.2	Kriterien für die Festlegung von Alternativen zur Chargenprüfung	55
A.10.3	Bewertung des Herstellungsprozesses	55
A.10.4	Änderungslenkung.....	58
A.10.5	Aufrechterhaltung der Risikobeurteilung	58
Anhang B (informativ) Vorgeschichte und Hintergrund des Tests auf bakterielle Endotoxine (BET).....		59
Anhang C (informativ) Leitlinien zu Überschreitungen der festgelegten Grenzwerte (OSL) und Fehleruntersuchungen		64
C.1	Allgemeine Überlegungen	64
C.2	Untersuchung im Laboratorium.....	65
C.2.1	Zu beachtende Punkte	65
C.2.2	Ergebnisse der Untersuchung im Laboratorium.....	66
C.2.3	Zusätzliche Untersuchungsprüfungen.....	66
C.3	Untersuchung der Rohstoffe und Herstellungsprozesse	67
Anhang D (informativ) Leitlinien zur prozessbegleitenden Überwachung von Herstellungsprozessen oder zur Prüfung von Komponenten		69
D.1	Allgemeines.....	69
D.2	Auswahl der Produkteinheiten.....	69
D.3	Probenvorbereitung.....	70
D.4	Leitlinien für die Endotoxinspezifikation für prozessbegleitende Prüfungen oder Komponentenprüfungen	70
D.5	Zusammenfassung der Überlegungen zum Endotoxinrisiko bei Komponenten/im Herstellungsprozess.....	70
Anhang E (informativ) Leitlinien zur Durchführung einer Risikobeurteilung zur Unterstützung von Alternativen zur Chargenprüfung.....		72
E.1	Allgemeines.....	72
E.2	Bewertung des Schweregrads einer pyrogenen oder entzündlichen Reaktion.....	72
E.3	Bewertung der Wahrscheinlichkeit einer pyrogenen Reaktion	74
E.4	Gesamtbewertung des Risikos	76
Anhang F (informativ) Typische Zuweisung von Verantwortlichkeiten.....		78
Literaturhinweise		80

Bilder

Bild A.1 — Wichtige Fragen zur Beurteilung der Eignung und des Risikos von Alternativen zur Endotoxin-Chargenprüfung.....	55
Bild C.1 — Flussdiagramm	65

Tabellen

Tabelle 1 — Vorbereitung der Lösungen für die Eignung des Prüfverfahrens — Gel-Clot-Technik.....	25
Tabelle 2 — Vorbereitung der Lösungen für die Eignung des Prüfverfahrens — Kinetische Verfahren und Endpunktverfahren	26
Tabelle 3 — Vorbereitung der Lösungen für die Gel-Clot-Grenzwertprüfung.....	29

Tabelle 4 — Vorbereitung der Lösungen für den Gel-Clot-Assay	29
Tabelle 5 — Anforderungen für eine gültige Routineprüfung	31
Tabelle A.1 — Darstellung der Erwartungen an als nicht pyrogen gekennzeichnete Produkte.....	37
Tabelle A.2 — Auswahl der Anzahl der Proben	38
Tabelle A.3 — Auswahl der zu prüfenden Produkteinheiten.....	41
Tabelle A.4 — Berechnung des Endotoxin-Grenzwerts der Extraktlösung (innerhalb eines Sterilbarrieresystems).....	44
Tabelle A.5 — Anwendungsbeispiel für die maximal zulässige Verdünnung (MVD) der Extraktlösung.....	45
Tabelle A.6 — Anwendungsbeispiel für die maximal zulässige Verdünnung (MVD) unter Verwendung des Extraktionsvolumens	45
Tabelle A.7 — Berechnung des geometrischen Mittels — Anwendungsbeispiel	50
Tabelle E.1 — Beispiel für Einstufungen des Schweregrads.....	73
Tabelle E.2 — Beispiel für Einstufungen der Wahrscheinlichkeit.....	75
Tabelle E.3 — Beispiel für Gesamtrisikoeinstufungen	77
Tabelle F.1 — Typische Zuweisung von Verantwortlichkeiten	78