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