



# WHITE PAPER

März 2015

## **Studie zu medizinischen Verpackungen – der Einfluss von Sterilisation und Transportprüfung auf die mikrobielle Barriere verschiedener Materialien**

Autor: Nicole Kaller, Verpackungsingenieurin für den Bereich DuPont Medical and Pharmaceutical Protection, EMEA

### **Übersicht**

Verpackungen für in der Endverpackung zu sterilisierende Medizinprodukte, auch bekannt unter dem Begriff Sterilbarrieresysteme (SBS), erfüllen in erster Linie die Funktion, durch Sicherstellung der Verpackungsintegrität und der mikrobiellen Barriere in allen Phasen der Wertschöpfungskette bis zum Anwendungszeitpunkt in einem medizinischen Umfeld die Sterilität aufrechtzuerhalten.

Der Verlust der Verpackungsintegrität kann schwerwiegende Folgen haben, die von kostspieligen Produktrückrufen bis hin zur Beeinträchtigung der Patientensicherheit reichen. Ein vor Kurzem veröffentlichtes White Paper (Mai 2014) mit dem Titel: „Studie zu medizinischen Verpackungen – Reduzierung des Risikos von Integritätsverlust durch Leistungsprüfung von Verpackungssystemen hergestellt aus verschiedenen Materialien“ erläutert die Wichtigkeit der Durchführung eines etablierten Prüf- und Validierungsprozesses als entscheidenden Schritt zur Sicherstellung der Integrität der Sterilverpackung und zur Vorbeugung von HAIs („Healthcare-associated infections“ bzw. in Zusammenhang mit der medizinischen Versorgung auftretende Infektionen). In der in diesem Paper diskutierten Studie wird darauf hingewiesen, dass die systematische Umgebungskonditionierung und Transportprüfung mit anschließender Prüfung der Integrität der Verpackung Schwachstellen in Zusammenhang mit der Verpackung bereits aufdeckt, bevor das Produkt auf den Markt gelangt.

Darauf aufbauend wurde nun eine zweite Studie durchgeführt, die darauf abzielte, die Vorteile einer Überprüfung der mikrobiellen Barriere poröser Materialien als Ergänzung zur Prüfung der Verpackungsintegrität nach der Sterilisation und anschließender Umgebungskonditionierung und Transportprüfung aufzuzeigen. Das vorliegende White Paper fasst die Prüfverfahren und Schlussfolgerungen dieser zweiten Studie zusammen.

Da die Empfindlichkeit der gängigen Prüfverfahren der Verpackungsintegrität zur Feststellung von Undichtigkeiten begrenzt ist, liefern Prüfungen der mikrobiellen Barriere zusätzliche und detaillierte Daten, um die Integrität und

Sicherheit einer Sterilverpackung insgesamt zu beurteilen. Diese Informationen können sehr hilfreich sein, da sich viele Hersteller nach wie vor auf die Daten des Materialzulieferers verlassen. Die in diesem White Paper erörterte Studie stellt ein Beispiel für die Überprüfung der mikrobiellen Barriere nach der Transportprüfung vor und beurteilt die Funktionstüchtigkeit der verschiedenen Materialien nach der Sterilisation, Umgebungskonditionierung und Transportprüfung.

Bei den für diese Studie verwendeten Verpackungen handelte es sich um Standard-Chevron-Beutel, die entweder aus DuPont™ Tyvek® 1073B, Tyvek® 2FS™ oder einer von vier verschiedenen gängigen medizinischen Papiersorten gefertigt wurden (siehe Tabelle I), alle mit vergleichbarer Porosität (typische Gurley-Porosität: über 100 s).

Es wurden insgesamt 180 Beutel aus sechs verschiedenen Materialkombinationen geprüft. Bei allen Beuteln wurden vor und nach der Sterilisation (Ethylenoxid [EO] oder Gammastrahlen) und der Umgebungskonditionierung und Transportprüfung Überprüfungen der mikrobiellen Barriere durchgeführt.

Wie die Daten zeigen, war bei drei der vier in dieser Studie geprüften medizinischen Papiersorten nach der Gammastrahlensterilisation, Umgebungskonditionierung und Transportprüfung im Vergleich zu vor der Sterilisation eine signifikante Reduzierung der mikrobiellen Barriereleistung festzustellen. Diese Reduzierung der Barriereleistung stand in erster Linie mit Durchstichen und Knitterfalten in Verbindung. Dieselben drei medizinischen Papiersorten wiesen aber bereits vor der Sterilisation die schwächste Barriereleistung auf.

Zwei der sechs Beutelmateriale, DuPont™ Tyvek® 1073B Unbeschichtet und DuPont™ Tyvek® 2FS™ Unbeschichtet, wiesen im Vergleich mit den vier medizinischen Papiersorten insgesamt die beste Barriereleistung auf.

Für Leser, die sich eingehender mit diesem Thema befassen möchten, wird eine Liste der Prüfstandards/Referenzen zur Verfügung gestellt.

## Regulatorische Anforderungen

ISO 11607<sup>2-5</sup> bzw. EN ISO 11607,<sup>6-9</sup> Verpackungen für in der Endverpackung zu sterilisierende Medizinprodukte, ist eine von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) anerkannte Norm, die mit den wichtigsten Anforderungen der EU-Richtlinien für Medizinprodukte harmonisiert ist. Sterilbarriersysteme (SBS) dienen dazu, die Sterilität bis zum Anwendungszeitpunkt zu erhalten. Ein zentrales Konzept ist, dass die Erhaltung der Sterilität anhand der Erhaltung der Unversehrtheit der Sterilbarriere aufgezeigt werden kann. In diesem Sinn ist in Abschnitt 6.3.1. gefordert: Die Unversehrtheit des Sterilbarriersystems muss nach der Sterilisation und der darauf folgenden Leistungsprüfung nachgewiesen werden.“ Wie in Abschnitt 6.3.2 unter „Leistungsprüfung des Verpackungssystems“ angegeben, können physikalische Prüfungen neben der Prüfung der *mikrobiellen Barriere* poröser Verpackungsmaterialien angewendet werden, um die Fähigkeit des Sterilbarriersystems zur Aufrechterhaltung der Sterilität nachzuweisen. Was die *mikrobielle Barriere* anbelangt, so heißt es in Abschnitt 5.2.3 dieser Norm: „... Poröse Materialien müssen gegenüber Mikroorganismen eine angemessene *mikrobielle Barriere* bilden, um die Unversehrtheit des Sterilbarriersystems und die Produktsicherheit ermöglichen zu können.“ Weiter besagt die Norm in Abschnitt 6.3.3: „...Bei Nichtvorhandensein validierter Prüfungen auf Unversehrtheit von Sterilbarriersystemen<sup>10, 11</sup> können die Leistungsmerkmale der *mikrobiellen Barriere* durch Prüfung der *mikrobiellen Barriereeigenschaften* der Materialien und der Unversehrtheit der Siegelungen und Verschlüsse festgestellt werden.“

Obwohl die Anforderung zur Überprüfung der Siegelnahtintegrität und der mikrobiellen Barriere in der Norm eindeutig definiert ist, ergaben Rückmeldungen aus dem Markt zuletzt, dass viele Verpackungsapplikationen lediglich durch eine Überprüfung der Siegelnahtintegrität validiert worden sind. Bei der Blasendichtigkeitsprüfung wird die Unversehrtheit der gesamten Verpackung beurteilt, allerdings mit sehr begrenzter Empfindlichkeit<sup>12</sup> (laut ASTM F2096 liegt die Empfindlichkeit bei etwa 250 µm, je nach Testanordnung, die mit einer Wahrscheinlichkeit von 81% nachweisbar ist), sodass diese Prüfung zur Feststellung der mikrobiellen Barriere nicht in Frage kommt.

Die ISO-Norm führt in Anhang B (überarbeitete Fassung aus dem Jahr 2014<sup>4, 8</sup>) außerdem eine

Reihe von Prüfverfahren auf, die für Verpackungs- oder Materialprüfung zu Qualifizierungs- und Validierungszwecken herangezogen werden können. Dort sind mehrere Prüfungen zur Feststellung der mikrobiellen Barriere angegeben, beispielsweise ASTM F2638 „Standard Test Method for Using Aerosol Filtration for Measuring the Performance of Porous Packaging Materials as a Surrogate Microbial Barrier“, das auch für die vorliegende Studie ausgewählt wurde. Seit Januar 2013 ist der Teststandard ASTM F2638 überdies von der US-amerikanischen FDA anerkannt.<sup>13</sup>

## Umfang der Studie

Folgende Kriterien für die Materialauswahl wurden dieser Studie zugrunde gelegt: Schwerpunkt auf Premium-Papier und/oder gängige medizinische Papiersorten mit Beschichtung, alle mit vergleichbarer Porositätsleistung (typische Gurley-Porosität: über 100 s). Für DuPont™ Tyvek® wurden die medizinischen Verpackungsarten mit dem höchsten und dem niedrigsten Basisgewicht ausgewählt (Tyvek® 1073B und Tyvek® 2FS™).

Ein 2D-Chevron-Beutel wurde als Verpackungsart gewählt, und ein Bluttransfusionsgerät darin verpackt (siehe Abbildung 1).



Abbildung 1. 2D-Chevron-Beutelprobe mit Bluttransfusionsgerät.

Die Beutel wurden von verschiedenen Herstellern von Sterilverpackungen (SPMs, Sterile Packaging Manufacturers) erworben, die das jeweilige Tyvek®- oder medizinische Papier in Kombination mit der geeigneten Folie anbieten. In Tabelle I sind die in dieser Studie verwendeten Materialien aufgeführt.

Die sekundäre Verpackung wurde von dem beauftragten Verpackungsdienstleister, dem für die Befüllung und Siegelung zuständigen Unternehmen und der für die Sterilisation zuständigen Organisation festgelegt. Alle Beutelarten unterlagen den gleichen Transportverpackungs- und jeweiligen Sterilisationsbedingungen.

Es wurden zwei Arten von Sterilisation durchgeführt: Ethylenoxid (EO) und Gammabestrahlung (siehe Tabelle II). Dabei wurden die Standarddoppelzyklen gemäß den Angaben des beauftragten Verpackungsdienstleisters angewandt.

Die Umgebungskonditionierungen, Transportsimulationen und Prüfungen der mikrobiellen Barriere wurden von unabhängigen, akkreditierten Laboren durchgeführt.

**Tabelle I. In der Studie verwendete Materialien**

Material	Konfiguration
DuPont™ Tyvek® 1073B Unbeschichtet	Beutel 260 (258) x 160 mm
DuPont™ Tyvek® 2FS™ Unbeschichtet	
100 g/m <sup>2</sup> -Papier/10 g/m <sup>2</sup> -Gitterlackbeschichtung	
Verstärktes 113 g/m <sup>2</sup> -Papier/13 g/m <sup>2</sup> -Vollflächenbeschichtung	
Verstärktes 85-g/m <sup>2</sup> -Papier/11,5-g/m <sup>2</sup> -Vollflächenbeschichtung	
Verstärktes 80 g/m <sup>2</sup> -Papier/3 g/m <sup>2</sup> -Vollflächenbeschichtung	
<b>Unterfolie für DuPont™ Tyvek®</b>	
PET-O/PE-12/50 µm Peel-Folie	
<b>Unterfolien für die medizinischen Papiersorten</b>	
PET-O/PE 12/50 µm oder 60 µm	
Innenkarton	521 x 365 x 187 mm
Versandkarton	548 x 394 x 438 mm
Transfusionsset	N/A

**Tabelle II. Beschreibung der Sterilisationszyklen**

Sterilisationsverfahren	Zieldosierung
Ethylenoxid (EO)	Zwei vollständige Zyklen mit Vorkonditionierung und Belüftung rL bei Vorkonditionierung: 60 % ± 15 % EO-Konzentration: ~720 mg/l Temperatur: 45 ± 5 °C Zyklusdauer: ~12 Std. Max. Druckänderungsrate: 34 mbar/min
Gammabestrahlung	Zwei Zyklen bei mind. 25 kGy (effektiv max. 36,1 kGy) je Zyklus

## Zusammenfassung der Studie – Prüfung der mikrobiellen Barriere nach der Sterilisation, Umgebungskonditionierung und Transportprüfung

Es wurde ein Studienprotokoll erstellt, aus dem die erforderlichen Prüfparameter für die Bewertung der Beutel hervorgehen.

Vor der Umgebungskonditionierung und Transportprüfung wurden die Beutel einer Sterilisation nach dem EO- oder Gammastrahlenverfahren (Doppelzyklus) unterzogen. Zu Referenzzwecken wurden unbefüllte, nicht sterilisierte Beutel geprüft.

Die Prüfungen der mikrobiellen Barriere wurden von einem unabhängigen, akkreditierten Labor unter den folgenden Bedingungen durchgeführt: vor sowie nach der Sterilisation und anschließender Umgebungskonditionierung und Transportprüfung.

Wie in Abbildung 2 gezeigt ist, wurden die Verpackungen in der ersten Studie auf Unversehrtheit und Festigkeit geprüft, wie in dem White Paper mit dem Titel: „Studie zu medizinischen Verpackungen – Reduzierung des Risikos von Mängeln mithilfe von Leistungstests für Verpackungen aus verschiedenen Materialien“<sup>1</sup> beschrieben. In der ersten Studie wurden alle Proben einer Sichtprüfung unterzogen und auf Siegelnahtfestigkeit und -integrität geprüft (jeweils Farbeindring- und Blasendichtigkeitsprüfung, nach verschiedenen Bedingungen). In der zweiten Studie wurden weitere Verpackungen Prüfungen der mikrobiellen Barriere unterzogen. Die im Rahmen der zweiten Studie durchgeführten Prüfungen sind in Abbildung 2 rot angezeigt.

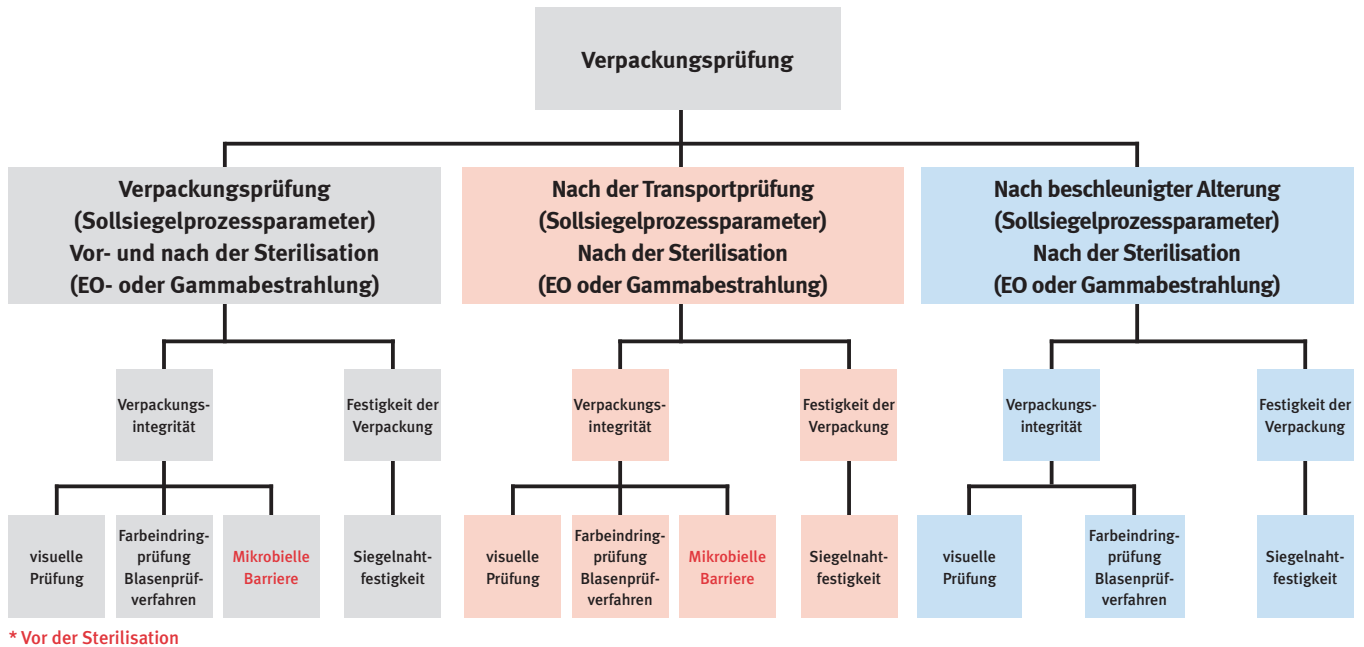


Abbildung 2. Prüfablauf – die in der zweiten Studie durchgeführten Tests sind rot dargestellt.

Die Prüfung der mikrobiellen Barriere erfolgte im Einklang mit ASTM F2638 „Standard Test Method for Using Aerosol Filtration for Measuring the Performance of Porous Packaging Materials as a Surrogate Microbial Barrier“. <sup>13</sup> Dieses Verfahren misst die Fähigkeit eines porösen Substrats zur Verhinderung der Partikeldurchdringung, die in hohem Maß mit der mikrobiologischen Sporendurchdringung korreliert. Die Filtrationseffizienz des Materials wird mithilfe von Dual-Partikelzählern bestimmt. Der Luftstrom durch die Proben ist variabel eingestellt, wobei die Werte realen Bedingungen entsprechen, beispielsweise bei Transport per Luftfracht,

Handhabung etc. Der Punkt der maximalen Durchdringung wird in % erfasst. Je niedriger die prozentuale Durchdringung, desto besser die Barriereleistung.

Mithilfe dieses Verfahrens können die Barriereleistung je Materialart festgestellt und der Einfluss konkreter Umgebungsbedingungen auf die mikrobielle Barriere untersucht werden. Die Prüfergebnisse erlauben einen Vergleich des Potentials verschiedener Materialien zur Aufrechterhaltung der Sterilität des Inhaltes einer Verpackung. Details zum Prüfverfahren sind Tabelle III und den Abbildung 3-5 zu entnehmen.

**Tabelle III. Definierte Prüfeigenschaften zur abschließenden Bewertung der Verpackungsleistung**

Prüfung	Prüfverfahren	Prüfung Einzelheiten/ Anmerkungen	Einheit	Akzeptanzkriterien	Stichprobengröße
Mikrobielle Barriere	ASTM F2638-12	<p>Probenzuschnitt (nur poröses Gewebe): Kreis mit 120 mm <math>\varnothing</math>; es wurde die Fläche mit den meisten Knitterfalten gewählt, ausschl. der Siegelnahtbereiche</p> <p>Expositionseite des porösen Obergewebes = Beutelaußenseite</p> <p>Partikelgröße 1 <math>\mu</math>m</p> <p>Partikelexposition 3MM/l</p> <p>Spanne der Durchflussrate: 0,05 – 2 L/Min.</p>	<p>Maximale Durchdringung % (% pMax)</p> <p>Individuell angegebene Werte</p> <p>Durchschnitt/ Standardabweichung, berechnet pro Umgebung</p> <p>Anzugeben sind alle in dem porösen Material visuell erkennbaren Anomalien</p>	<p>Je niedriger die % pMax, desto besser ist die Barriereleistung</p> <p>Es werden Unterschiede zwischen Materialien und Bedingungen bewertet</p>	<p>10 nicht befüllte, nicht sterilisierte Beutel</p> <p>10 befüllte Beutel nach Umgebungsconditionierung und Transportprüfung (EO)</p> <p>10 befüllte Beutel nach Umgebungsconditionierung und Transportprüfung (Gammastrahlen)</p>

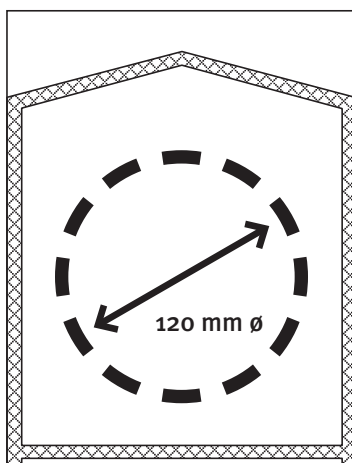


Abbildung 3. Zuschnittfläche der Probe auf dem Beutel.



Abbildung 4. System zur Prüfung der mikrobiellen Barriere (ASTM F2638).

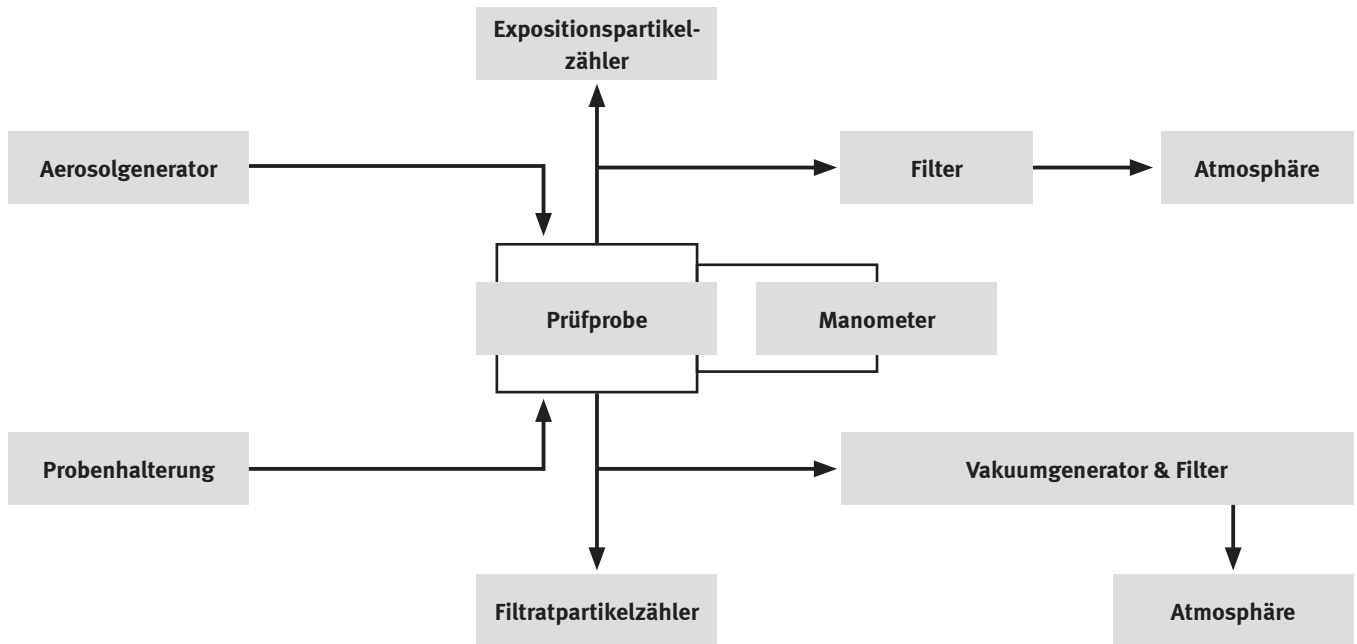


Abbildung 5. Typisches Schema eines System zur Prüfung der mikrobiellen Barriere (ASTM F2638).

## Transportprüfung

Vor der Transportprüfung wurde eine Konditionierung der befüllten und sterilisierten Beutel gemäß der Norm ASTM D4332-01 (Umweltbedingte Konditionierung) über eine Dauer von insgesamt sieben Tagen durchgeführt, wie in

Tabelle VI dargestellt (nach Empfehlung des Testhauses wurden die Konditionen teilweise angepasst, basierend auf ASTM D4169, ISO 2233 and ISTA 2A - die Konditionen sollten weltweiten Versand widerspiegeln).

Tabelle IV. Umgebungskonditionierung der Beutel

Antizipierte Bedingung	Temperatur (°C ± 2 °C)	Relative Luftfeuchtigkeit (% rL)	Dauer (Stunden)
Laborumgebung	Raumtemperatur	Raumtemperatur	6
Frost oder winterlich	-35 °C ± 2 °C	—	72
Raumtemperatur	Raumtemperatur	Raumtemperatur	6
Tropisch (feucht)	38 °C ± 2 °C	85 % ± 5 %	72
Wüste (trocken)	60 °C ± 2 °C	30 % ± 5 %	6

Im Anschluss an die umweltbedingte Konditionierung wurde die Transportprüfung gemäß der Norm ASTM D4169-09 und damit verbundener, relevanter internationaler Prüfnormen, wie in Tabelle V angegeben, durchgeführt. Als Grundlage für die Auswahl des Prüfniveaus und der Konditionierung

wurde ein weltweiter Versand mit unterschiedlichen Transportmitteln angenommen. Die Prüfung basierte auf der Zuverlässigkeitsstufe I (Assurance Level I - hohes Maß an Prüfintensität und geringe Wahrscheinlichkeit des Eintretens) nach ASTM D4169-09 Distributionszyklus 13 (DC-13).

**Tabelle V. Transportprüfung, Abfolge und Normen**

Abfolge	Prüfplan	Prüfverfahren/Norm
1	Umweltbedingte Konditionierung	ASTM D4169, ASTM D4332
2	A: Manuelle Handhabung – Erste Sequenz	ASTM D4169, ASTM D5276 / ISTA 2A*
3	C: Stapeldruck im Fahrzeug	ASTM D4169, ASTM D642
4	F: Vibrationen lockerer Ladung	ASTM D4169, ASTM D999 Verfahren A1
5	E: Fahrzeugvibrationen – Lastkraftwagen und Luftverkehr	ASTM D4169, ASTM D4728 Verfahren A
6	A: Manuelle Handhabung – Zweite Sequenz	ASTM D4169, ASTM D5276 / ISTA 2A*

\* ISTA-Falltesthöhen wurden mit der ASTM-Falltestsequenz verwendet.

## Abnahmekriterien vor der Prüfung der mikrobiellen Barriere

Die Beutel mussten die folgenden Abnahmekriterien erfüllen, bevor weitere Prüfungen durchgeführt wurden.

- Nach der Vorkonditionierung:
  - o Die äußere Transportbox soll nach der Konditionierung keine Anzeichen von Beschädigungen aufweisen.  
Das Verschlussklebeband muss an allen Stellen des Versandkartons an seiner ursprünglichen Position verbleiben.
- Nach der Transportsimulation:
  - o Leichte Beschädigungen an den Seiten und Ecken des Versandkartons sind zulässig, allerdings müssen der Karton selbst und die Verschlussiegel des Herstellers intakt bleiben.  
Geringfügige Beschädigungen an den Innenkartons sind zulässig.
  - o An den Beuteln sind keinerlei Beschädigungen erlaubt.
- Probenentnahme und Prüfung der Beutel nach dem Transport:
  - o Alle Beutel wurden einer Sichtprüfung unterzogen. Beschädigte Beutel wurden dokumentiert.
  - o Beutel mit Falten bzw. Knitterfalten im porösen Obergewebe wurden der einer Prüfung der mikrobiellen Barriere unterzogen (die Auswahl der Proben erfolgte durch das Labor).

## Ergebnisse der Prüfung der mikrobiellen Barriere

Bei drei der sechs Beutelmaterien (60 g/m<sup>2</sup>-Papier/11 g/m<sup>2</sup>-Gitterlackbeschichtung; Verstärktes 80 g/m<sup>2</sup>-Papier/3 g/m<sup>2</sup>- Vollflächenbeschichtung; und Verstärktes 85 g/m<sup>2</sup>-Papier/11,5 g/m<sup>2</sup>- Vollflächenbeschichtung) war die Reduzierung der Barriereleistung am größten, vor allem nach der Gammastrahlensterilisation und anschließender Transportprüfung. Bei diesen drei medizinischen Papiersorten waren Knitterfalten und Durchstiche die Hauptursache für die Verschlechterung der mikrobiellen Barriere. Einige sehr hohe %-pMax-Werte (vereinzelt bis zu 100 %) zeigten Durchstiche an, d. h. Integritätsverluste, die durch eine Sichtprüfung bestätigt wurden (siehe Abbildung 9-11).

Dieselben drei medizinischen Papiersorten (60 g/m<sup>2</sup>-Papier/11 g/m<sup>2</sup>-Gitterlackbeschichtung; Verstärktes 80 g/m<sup>2</sup>-Papier/3 g/m<sup>2</sup>-Vollflächenbeschichtung; und Verstärktes 85 g/m<sup>2</sup>-

-Papier/11,5 g/m<sup>2</sup>-Vollflächenbeschichtung) wiesen insgesamt die schlechteste Barriereleistung auf.

Zwei der sechs Beutelmaterien (DuPont™ Tyvek® 1073B Unbeschichtet und DuPont™ Tyvek® 2FS™ Unbeschichtet) wiesen im Vergleich mit den vier medizinischen Papiersorten insgesamt die höchste Barriereleistung auf.

Wie in Abbildung 6 gezeigt, ergab sich bei mehreren Beutelmaterien eine gewisse Reduzierung der Barriereleistung nach der Sterilisation (EO und Gammastrahlen), Umgebungskonditionierung und Transportprüfung gegenüber vor der Sterilisation. Materialdurchstiche hatten jedoch den stärksten nachteiligen Einfluss.

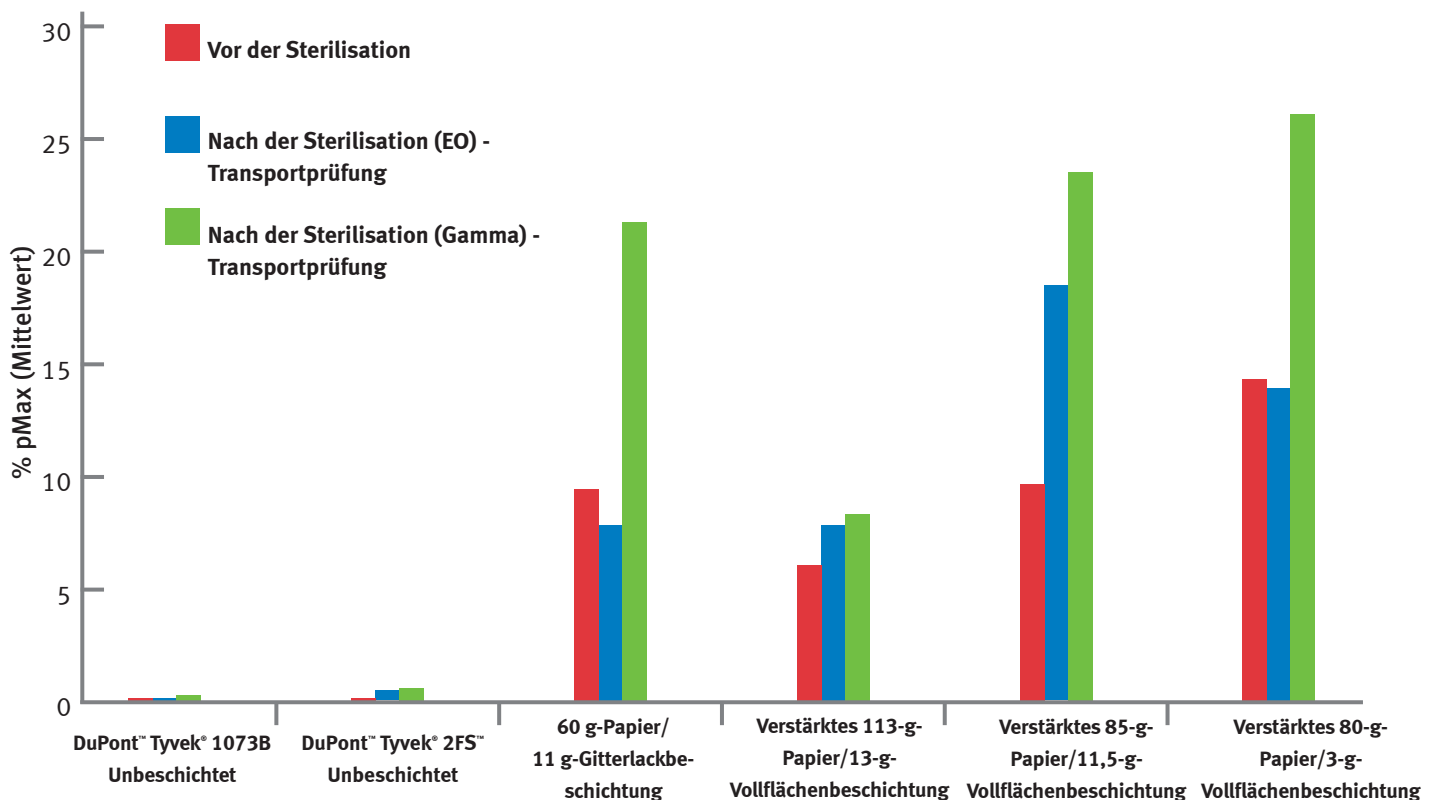


Abbildung 6. Barriereleistung unter verschiedenen Bedingungen sowie vor der Sterilisation, geprüft gemäß ASTM F2638. Die Ergebnisse sind als maximale Durchdringung (% pMax) angegeben. Je niedriger der pMax-Wert, desto besser die Leistung.



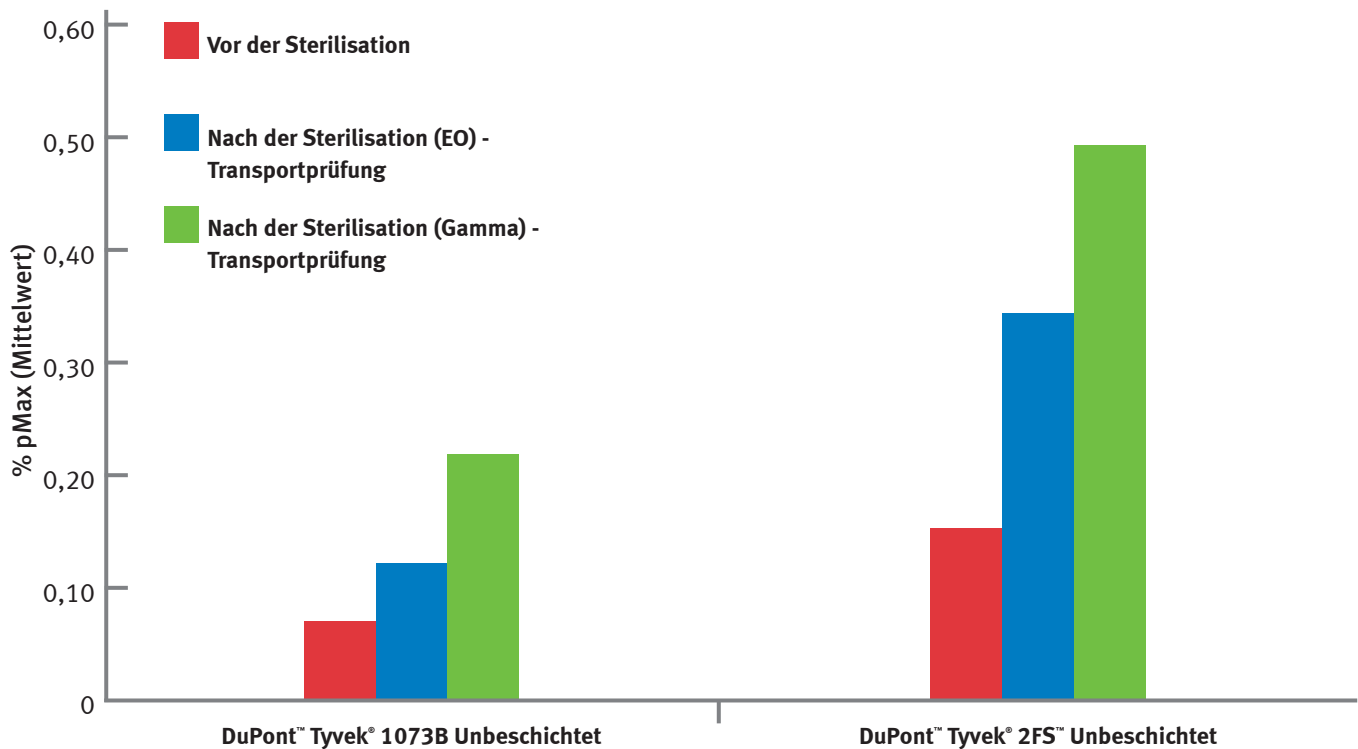


Abbildung 7. Barriereleistung unter verschiedenen Bedingungen sowie vor der Sterilisation, geprüft gemäß ASTM F2638; nur für Tyvek®-Materialien. Der Maßstab der Y-Achse wurde vergrößert (gegenüber Abbildung 6), um Details darzustellen. Es ist darauf hinzuweisen, dass Tyvek® unter allen geprüften Bedingungen einen pMax-Wert von unter 0,5 % aufweist, wohingegen der pMax-Wert der vier medizinischen Papiersorten in dieser Studie im Bereich von ca. 6 % bis ca. 26 % liegt (siehe Abbildung 6).

Zur Bewertung der potenziellen Veränderung des pMax-Werts in den verschiedenen Umgebungen wurde die Differenz zwischen dem Wert vor und nach der Sterilisation (EO und Gammastrahlen), Umgebungskonditionierung und Transportprüfung anhand der folgenden Formel berechnet:

$$MB \text{ (Mikrobielle Barriere) Differenz (\% pMax)} = MB \text{ nach Sterilisation, Transport (\% pMax)} - MB \text{ vor der Sterilisation (\% pMax)}$$

Anschließend wurde der Mittelwert berechnet (aus 10 Messungen der MB-Differenz pro Bedingung).

Ergebnisinterpretation:

- Bei einem Mittelwert der MB-Differenz > 0 (positiv) = Erhöhung des pMax-Werts nach der Sterilisation (EO oder Gammastrahlen), Umgebungskonditionierung und Transportprüfung, d. h. die Barriereleistung hat sich verschlechtert

- Bei einem Mittelwert der MB-Differenz < 0 (negativ) = Verringerung des pMax-Werts nach der Sterilisation (EO oder Gammastrahlen), Umgebungskonditionierung und Transportprüfung, d. h. die Barriereleistung hat sich verbessert
- Bei einem Mittelwert der MB-Differenz =/≈ 0 (gleich oder nahezu 0) = keine/leichte Veränderung des pMax-Werts bzw. der Barriereleistung nach der Sterilisation (EO oder Gammastrahlen), Umgebungskonditionierung und Transportprüfung

Die Analyse wurde unter Verwendung der Statistiksoftware Minitab® erstellt. Die Ergebnisse wurden in Kastengrafiken dargestellt (siehe Abbildung 8).

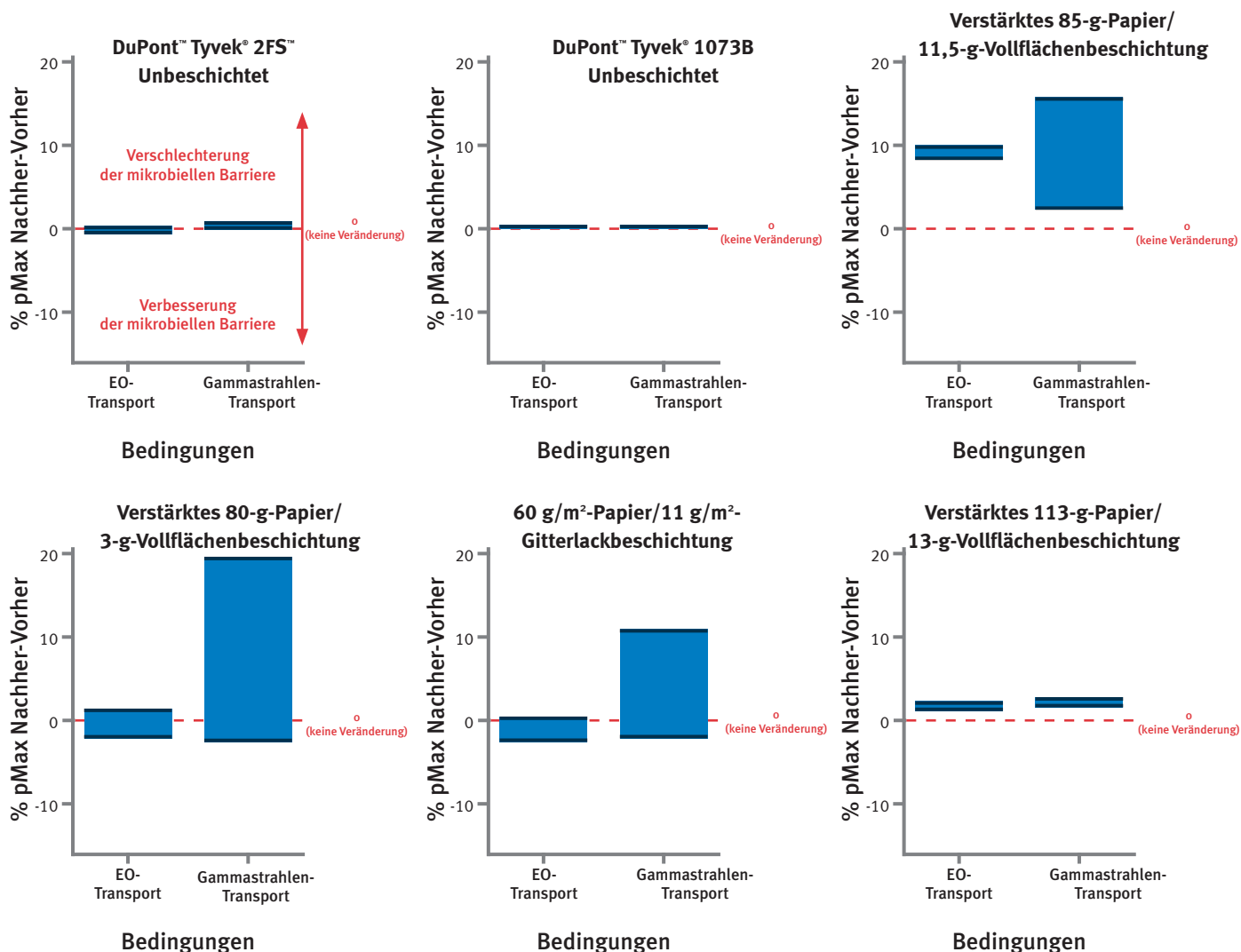


Abbildung 8. Kastengrafik der Differenz der mikrobiellen Barriere in % pMax nach der Sterilisation (EO und Gammastrahlen), Umgebungskonditionierung und Transportprüfung.

Die Kastengrafiken in Abbildung 8 bestätigen, dass sich die Barriereleistung mancher Materialien nach der Sterilisation (EO und Gammastrahlen), Umgebungskonditionierung und Transportprüfung im Vergleich zu vor der Sterilisation zum Teil verringerte.

Es ist zu beachten, dass einige Einzelwerte aufgrund der Maßstabsanpassung zur Vereinfachung des Ablesens unter Umständen nicht sichtbar sind (meistens Ausreißerwerte in Zusammenhang mit Materialdurchstichen).

Die für drei der medizinischen Papiersorten angegebenen hohen maximalen Durchdringungswerte nach der Sterilisation mit Gammastrahlen, Umgebungskonditionierung und Transportprüfung weisen darauf hin, dass Gammabestrahlung einen ungünstigen Einfluss auf die Barriereleistung mancher medizinischer Papiersorten hat. Die Daten zeigen außerdem eine höhere Variabilität der Ergebnisse für die drei medizinischen

Papiersorten, hauptsächlich in Zusammenhang mit den Materialien bestätigten Durchstichen in den Material (siehe Abbildungen 9-11).

Das verstärkte 113-g-Papier/13-g-Vollflächenbeschichtung und Tyvek® weisen überdies eine leichte Schwächung der mikrobiellen Barriere auf, insbesondere nach Gammabestrahlung – wobei sich die Reduzierung bei Tyvek® auf weniger als einen %-Punkt beläuft (die maximale Durchdringung insgesamt ist im Vergleich zu den anderen geprüften Materialien bereits sehr niedrig), wie in Abbildung 7 zu sehen ist. Der Grund für diese leichte Schwächung der mikrobiellen Barriere könnte sein, dass die Bestrahlung einen Einfluss auf die elektrostatische Ladung der Materialien hat.<sup>14</sup>

Außerdem ist darauf hinzuweisen, dass sich der Abnahmegrenzwert der Barriereleistung vor der Sterilisation sowie für Veränderungen der Barriereleistung nach den unterschiedlichen Bedingungen an den entsprechenden Anforderungen und definierten Risikostufen in Zusammenhang mit dem verpackten Produkt orientiert. Die Methode gemäß ASTM F2638 eignet sich gut zur Prüfung und Qualifizierung poröser Materialien und zur Einschätzung des Risikos potenzieller Veränderungen der Barriereleistung in Zusammenhang mit bestimmten Ereignissen.

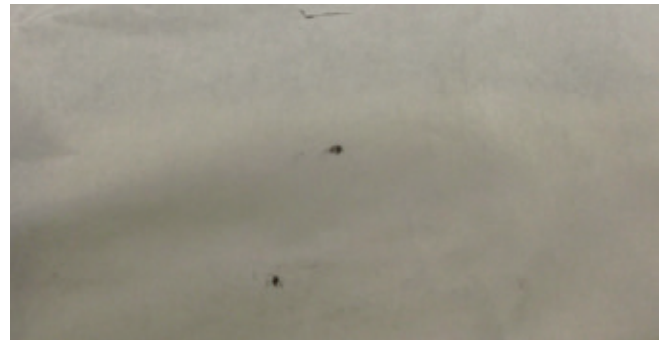
Beschichtung hat normalerweise einen positiven Einfluss auf die Barriereleistung, kann aber die Porosität reduzieren, was bei der Gassterilisation einen kritischen Faktor darstellt. In dieser Studie wurde durch entsprechende Daten gezeigt, dass Tyvek®, ein Vliesstoff aus Polyethylen hoher Dichte (PE-HD), die beste Barriereleistung aufweist, obwohl die entsprechenden Proben, anders als die in der Studie geprüften medizinischen Papiere (die eine Vollflächen- oder Gitterlackbeschichtung aufwiesen), unbeschichtet waren. Siehe Tabelle I.



**Abbildung 9.** Dieser Beutel aus 60 g/m<sup>2</sup>-Papier/11 g/m<sup>2</sup>-Gitterlackbeschichtung wies einen bestätigten Durchstich auf.



**Abbildung 10.** Dieser Beutel aus verstärktem 85-g-Papier/11,5-g-Vollflächenbeschichtung wies einen bestätigten Durchstich auf.

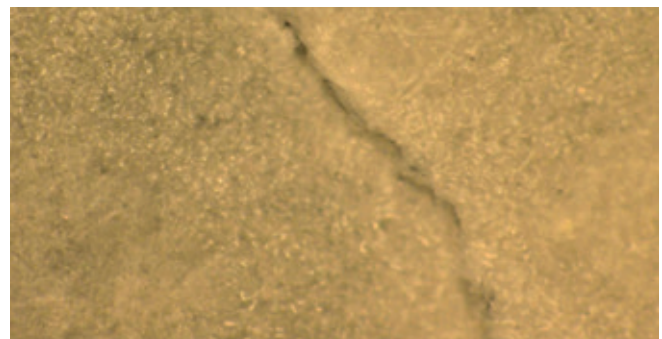


**Abbildung 11.** Dieser Beutel aus verstärktem 80-g-Papier/3-g-Vollflächenbeschichtung wies einen bestätigten Durchstich auf.

Wenngleich Durchstiche (siehe Abbildung 9-11) bei der Sichtprüfung leicht erkennbar sind, lässt sich häufig nur schwer feststellen, ob auch Mikroperforationen vorhanden sind. Hier sind mikroskopische Aufnahmen hilfreich (siehe Abbildung 12 und 13). Mikroperforationen, die mit Knitterfalten bzw. anderen mechanischen Einflüssen in Zusammenhang stehen, können potenziell zu einem Verlust der Integrität der Verpackung führen. Zur Kontrolle ist eine Überprüfung der mikrobiellen Barriere sinnvoll.



**Abbildung 12.** Mikroskopische Fotografie (175-fache Vergrößerung) von Knitterfalten und potentiellen Durchstichen an einem Beutel aus 60 g/m<sup>2</sup>-Papier/11 g/m<sup>2</sup>-Gitterlackbeschichtung. Diese Probe ergab einen gemessenen %-pMax-Wert von 12,22 %.



**Abbildung 13.** Mikroskopische Fotografie (175-fache Vergrößerung) eines potentiellen Durchstichs an einem Beutel aus 60 g/m<sup>2</sup>-Papier/11 g/m<sup>2</sup>-Gitterlackbeschichtung. Diese Probe ergab einen gemessenen %-pMax-Wert von 100 %.

## Schlussfolgerungen

Die Daten aus dieser Studie zeigen, dass sich die Barriereleistung mehrerer poröser Verpackungsmaterialien nach der Sterilisation (EO und Gammastrahlen), Umgebungskonditionierung und Transportprüfung im Vergleich zu vor der Sterilisation zum Teil verschlechterte.

Drei verschiedene medizinische Papiersorten von insgesamt sechs geprüften Beutelmateriale wiesen die stärkste Reduzierung der Barriereleistung auf, insbesondere nach Gammabestrahlung und Transportprüfung. Bei diesen drei medizinischen Papiersorten waren Knitterfalten und Durchstiche die Hauptursache für die Verschlechterung der mikrobiellen Barriere. Die Gammabestrahlung wirkte sich bei einigen Papiersorten ungünstig auf die Barriereleistung aus.

Dieselben drei medizinischen Papiersorten wiesen auch bereits vor der Sterilisation die schwächste Barriereleistung auf.

DuPont™ Tyvek® 1073B Unbeschichtet und DuPont™ Tyvek® 2FS™ Unbeschichtet zeichneten sich im Vergleich zu den vier medizinischen Papiersorten in dieser Studie insgesamt durch die höchste Barriereleistung aus.

Prüfungen der mikrobiellen Barriere sind wichtig, um poröse Materialien einzustufen und zu qualifizieren und um

das Risiko möglicher Veränderungen der Barriereleistung in Zusammenhang mit bestimmten Ereignissen, wie etwa bei der Transportprüfung, abzuschätzen (z. B. durch Feststellung von Mikroperforationen). Diese Studie sollte auf Prüfungen der mikrobiellen Barriere nach Stabilitätsprüfungen erweitert werden, da Alterung gleichfalls Einfluss auf die Barriereigenschaften von Materialien haben kann.

Da die Empfindlichkeit der gängigen Prüfverfahren zur Integrität der Verpackung für die Feststellung von Undichtigkeiten begrenzt ist, liefern Prüfungen der mikrobiellen Barriere zusätzliche und detaillierte Daten, um die Unversehrtheit und Sicherheit einer Verpackung insgesamt zu beurteilen und gleichzeitig den Anforderungen gemäß ISO 11607 zu entsprechen.

Die Studie zeigt ferner, dass eine angemessene Prüfstrategie unerlässlich ist, um ein sicheres und zuverlässiges Sterilbarriersystem (SBS) zu gewährleisten und damit die Patientensicherheit zu unterstützen.

## Prüfverfahren

Norm/Referenz	Beschreibung
ASTM D4169-09	Standard Practice for Performance Testing of Shipping Containers and Systems (Standardverfahren für die Leistungsprüfung von Versandbehältern und -systemen)
ASTM D4332-01	Standard Practice for Conditioning Containers, Packages, or Packaging Components for Testing (Standardverfahren für die Konditionierung von Behältern, Verpackungen oder Verpackungskomponenten für Prüfungen)
ASTM D4728-06	Standard Test Method for Random Vibration Testing of Shipping Containers Method A (Standardprüfverfahren für die Vibrationsprüfung von Versandbehältern, Verfahren A)
ASTM D5276-98	Standard Test Method for Drop Test of Loaded Containers by Free Fall (Standardprüfverfahren für die Freifallprüfung beladener Container)
ASTM D642-00	Standard Test Method for Determining Compressive Resistance of Shipping Containers, Components, and Unit Loads (Standardprüfverfahren zur Bestimmung der Druckbelastbarkeit von Versandbehältern, Komponenten und Einheitslasten)
ASTM D999-08	Standard Methods for Vibration Testing of Shipping Containers Method A1 (Standardverfahren für Vibrationsprüfung von Versandbehältern, Verfahren A1)
ASTM F1886-09	Standard Test Method for Determining Integrity of Seals for Medical Packaging by Visual Inspection (Standardprüfverfahren zur Bestimmung der Integrität von Siegelnähten medizinischer Verpackungen durch visuelle Inspektion)
ASTM F1929-98	Standard Test Method for Detecting Seal Leaks in Porous Medical Packaging by Dye Penetration (Standardprüfverfahren zur Feststellung von undichten Siegelnähten in porösen medizinischen Verpackungen durch das Farbeindringverfahren)
ASTM F1980-07	Standard Guide for Accelerated Aging of Sterile Barrier Systems for Medical Devices (Standardrichtlinien für die beschleunigte Alterung von Sterilbarriersystemen für Medizinprodukte)
ASTM F2096-04	Standard Test Method for Detecting Gross Leaks in Medical Packaging by Internal Pressurization (Bubble Test) (Standardprüfverfahren zur Feststellung von groben Undichtigkeiten in medizinischen Verpackungen durch Innendruckbeaufschlagung (Blasenprüfverfahren))
ASTM F2638-12	Standard Test Method for Using Aerosol Filtration for Measuring the Performance of Porous Packaging Materials as a Surrogate Microbial Barrier (Standardprüfverfahren für die Verwendung der Aerosolfiltration zur Messung der Leistung poröser Verpackungsmaterialien als mikrobielle Barriere)
ASTM F88/F88M-09	Standard Test Method for Seal Strength of Flexible Barrier Materials (Standardprüfverfahren zur Bestimmung der Siegelnahtfestigkeit flexibler Barrierematerialien)
ISO 2233:2000	Packaging – Complete, filled transport packages and unit loads – Conditioning for testing (Verpackung – Versandfertige Packstücke – Klimatische Vorbehandlung für die Prüfung)
ISTA 2A:2011	Simulation test for individual packaged-products less than 150 lbs (Simulationsprüfung für einzelverpackte Produkte unter 150 lb)

## Referenznormen

1. Kaller, N., *Studie zu medizinischen Verpackungen – Reduzierung des Risikos von Integritätsverlust durch Leistungsprüfung von Verpackungssystemen hergestellt aus verschiedenen Materialien*, 2014, DuPont: Medical Packaging Community. S. 22.
2. Internationale Organisation für Normung, *ISO 11607-1:2006 Verpackungen für in der Endverpackung zu sterilisierende Medizinprodukte – Teil 1: Anforderungen an Materialien, Sterilbarrieresysteme und Verpackungssysteme*, 2006, ISO: Genf.
3. Internationale Organisation für Normung, *ISO 11607-2:2006 Verpackungen für in der Endverpackung zu sterilisierende Medizinprodukte – Teil 2: Validierungsanforderungen für Prozesse der Formgebung, Siegelung und des Zusammenstellens*, 2006, ISO: Genf.
4. Internationale Organisation für Normung, *ISO 11607-1:2009/geänd. Fassung 1:2014 Verpackungen für in der Endverpackung zu sterilisierende Medizinprodukte – Teil 1: Anforderungen an Materialien, Sterilbarrieresysteme und Verpackungssysteme*, 2014: Genf.
5. Internationale Organisation für Normung, *ISO 11607-2:2006/geänd. Fassung 1:2014 Verpackungen für in der Endverpackung zu sterilisierende Medizinprodukte – Teil 2: Validierungsanforderungen für Prozesse der Formgebung, Siegelung und des Zusammenstellens*, 2014: Genf.
6. Europäisches Komitee für Normung, *EN ISO 11607-1:2009 Verpackungen für in der Endverpackung zu sterilisierende Medizinprodukte – Teil 1: Anforderungen an Materialien, Sterilbarrieresysteme und Verpackungssysteme*, 2009, CEN: Brüssel.
7. Europäisches Komitee für Normung, *EN ISO 11607-2:2006 Verpackungen für in der Endverpackung zu sterilisierende Medizinprodukte – Teil 2: Validierungsanforderungen für Prozesse der Formgebung, Siegelung und des Zusammenstellens*, 2006, CEN: Brüssel.
8. Europäisches Komitee für Normung, *EN ISO 11607-1:2009/geänd. Fassung 1:2014 Verpackungen für in der Endverpackung zu sterilisierende Medizinprodukte – Teil 1: Anforderungen an Materialien, Sterilbarrieresysteme und Verpackungssysteme*, 2014: Brüssel, Genf.
9. Europäisches Komitee für Normung, *EN ISO 11607-2:2006/geänd. Fassung 1:2014 Verpackungen für in der Endverpackung zu sterilisierende Medizinprodukte – Teil 2: Validierungsanforderungen für Prozesse der Formgebung, Siegelung und des Zusammenstellens*, 2014: Brüssel.
10. Jones, L., et al., *In Quest of Sterile Packaging: Part I - Approaches to Package Testing*. Medical Device and Diagnostic Industry, 1995.
11. Hansen, J., et al., *In Quest of Sterile Packaging: Part II - Physical Package Integrity Test Methods*. Medical Device and Diagnostic Industry, 1995.
12. Allen, D., *How Low Can You Go?* Pharmaceutical & Medical Packaging News, 2006: S. 3.
13. Wagner, T., *ASTM F2638 Test Method, Porous Packaging Materials & Microbial Barrier Performance* (<http://www.pmpnews.com/news/astm-f2638-test-method-porous-packaging-materials-microbial-barrier-performance>). Pharmaceutical & Medical Packaging News, 2013.
14. Scholla, M.H., et al., *The Effects of Radiation Sterilization on the Microbial Barrier Properties of Tyvek*. Medical Device and Diagnostic Industry, 1999.

Die hierin enthaltenen Informationen entsprechen unserem Kenntnisstand am Tag der Veröffentlichung. Wir behalten uns vor, die Informationen zu ändern, sofern neue Erkenntnisse und Erfahrungen erhältlich sind. Die hierin enthaltenen Daten entsprechen den üblichen Produkteigenschaften und beziehen sich ausschließlich auf das jeweilige Material; die Daten können unter Umständen nicht gelten, sofern die Materialien in Kombination mit anderen Materialien, Zusätzen oder in anderen Prozessen genutzt werden, sofern nicht ausdrücklich anderweitig angegeben. Die Daten sind nicht dazu gedacht, Spezifikationsgrenzen festzulegen oder allein als Grundlage für ein Design; sie sind nicht dazu gedacht, Tests zu ersetzen, die von dem Anwender durchzuführen sind, um sich von der Eignung eines bestimmten Materials für einen speziellen Zweck zu überzeugen. Da DuPont nicht alle Variationen des endgültigen Gebrauchs berücksichtigen kann, übernimmt DuPont keine Gewährleistung und keine Haftung im Zusammenhang mit der Nutzung der Informationen. Diese Publikation stellt keine Gewährung einer Lizenz oder eine Empfehlung zur Verletzung von Patentrechten dar.

[www.medicalpackaging.dupont.com](http://www.medicalpackaging.dupont.com)  
[www.sterileverpackung.dupont.de](http://www.sterileverpackung.dupont.de)

