



## WHITE PAPER

Mai 2014

# Studie zu medizinischen Verpackungen – Reduzierung des Risikos von Integritätsverlust durch Leistungsprüfung von Verpackungssystemen hergestellt aus verschiedenen 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 Sterilbarriersysteme (SBS), erfüllen zwei wichtige Funktionen. Die erste betrifft die Ermöglichung der Sterilisation und die zweite die Aufrechterhaltung der Sterilität durch Sicherstellen der Verpackungsintegrität in allen Phasen der Wertschöpfungskette bis hin zum Zeitpunkt der Anwendung in einer Gesundheitseinrichtung.

Sterilität ist nur schwer messbar, weshalb Verpackungsdesigns und Verpackungsprozesse validiert und kontrolliert werden müssen. Die Norm ISO 11607 "Verpackungen für in der Endverpackung zu sterilisierende Medizinprodukte" befasst sich in Teil 1 mit Materialien und Design und in Teil 2 mit der Validierung des Verpackungsprozesses. Diese Norm ist von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) anerkannt und mit den wesentlichen Anforderungen der EU-Richtlinien für Medizinprodukte harmonisiert. Die Norm führt in Anhang B außerdem eine Reihe von Prüfverfahren auf, die für die Verpackungs- oder Materialprüfung zu Qualifizierungs- und Validierungszwecken herangezogen werden können.

Der Verlust der Verpackungsintegrität kann schwerwiegende Folgen haben, die von kostspieligen Produktrückrufen bis hin zur Gefährdung der Patientensicherheit reichen. Als eine der ersten Verteidigungslinien beim Kampf gegen Infektionen im Rahmen invasiv-operationeller Verfahren ist das Sterilbarriersysteme (SBS) eine Kernkomponente, wenn es um die erfolgreiche Prävention von nosokomialen Infektionen (sog. HAIs, Healthcare Associated Infections) geht. Bei mangelnder Verpackungsintegrität ist diese Verteidigungslinie jedoch nicht mehr vorhanden, und die Patienten sind einem höheren Risiko ausgesetzt. HAIs stellen ein gravierendes Problem dar, das nach Angaben des Europäischen Zentrums für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control) zu schätzungsweise 37.000 Todesfällen pro Jahr in der EU führt. Die Auswahl eines Verpackungsmaterials, das größtmöglichen Schutz bietet, und die Durchführung eines etablierten Prüf- und Validierungs-

prozesses sind entscheidende Schritte zur Sicherstellung der Verpackungsintegrität und zur Vorbeugung von HAIs.

In diesem Dokument wird eine Studie vorgestellt, die mit dem Ziel durchgeführt wurde, die Leistung von Standard-Chevron-Beuteln zu bewerten, die entweder aus DuPont™ Tyvek® 1073B, Tyvek® 2FS™ oder aus einer von fünf gängigen medizinischen Papiersorten gefertigt wurden (siehe Tabelle I). Für die Studie wurde ein 2D-Chevron-Beutel gewählt, da diese Konfiguration nur wenige Designvarianten zulässt; dadurch standen die Unterschiede in der Materialleistung im Vordergrund, und nicht Überlegungen zum Design.

Insgesamt wurden 8.715 Beutel in zwei Phasen geprüft. Zweck von Phase 1 war die Definition des Siegelprozessfensters der Verschlussriegelnaht und die Bewertung der Siegelnahtqualität im Vorfeld der Sterilisation. Diese Analyse wurde von einem beauftragten unabhängigen Verpackungsdienstleister durchgeführt.

In Phase 2 wurden die Beutel einer visuellen Überprüfung, einer Bewertung der Siegelnahtdichtigkeit (Farbeindring- und Blasendringverfahren) und einer Prüfung der Siegelnahtfestigkeit unterzogen. Die Verpackungsprüfungen wurden vor und nach der Sterilisation durchgeführt (Ethylenoxid[EO]- und Gammastrahlenverfahren), nach der beschleunigten Alterung von 1, 3 und 5 Jahren sowie nach der umweltbedingten Konditionierung und der anschließenden Transportprüfung. Alle Prüfungen wurden von einem unabhängigen, akkreditierten Labor gemäß den in der Norm ISO 11607 aufgeführten, anerkannten Standards durchgeführt.

Wie aus den Daten hervorgeht, wurde bei drei der fünf medizinischen Papiersorten, die in dieser Studie bewertet wurden, ein Verlust der Integrität im Anschluss an die Transportprüfung festgestellt. Integritätsmängel, die ausschließlich nach der Gammastrahlensterilisation beobachtet wurden, standen stets mit Durchstichen und/oder Knitterfalten in Verbindung. Bei keinem der Beutel mit Tyvek® 1073B oder Tyvek® 2FS™ konnte ein Verlust der Integrität festgestellt werden.

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

## Umfang der Studie

Folgende Kriterien für die Materialauswahl wurden dieser Studie zugrunde gelegt: Schwerpunkt auf Premium-Papier und/oder gängigen medizinischen Papiersorten mit Beschichtung. Für DuPont™ Tyvek® wurden die Typen für Medizinverpackung mit dem höchsten und dem niedrigsten Grundgewicht ausgewählt (Tyvek® 1073B und Tyvek® 2FS™).

Es wurde ein 2D-Chevron-Beutel als Verpackungsart gewählt, da diese Konfiguration nur wenige Designvarianten zulässt. Die Ergebnisse konzentrieren sich demzufolge auf die Unterschiede in der Materialeistung, und nicht auf die Leistungsfähigkeit des Verpackungsdesigns. Ferner wurde ein Bluttransfusionsgerät ausgewählt, da für dieses Produkt realistischerweise eine Beutelverpackung erwartet werden kann (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. Alle Folien wurden auf Basis von Polyester und Polyethylen (PET/PE) hergestellt. Zum Zwecke der Peelbarkeit wurde bei unbeschichtetem Tyvek® eine spezielle PET/PE-basierte Folie mit integrierter Abziehschicht für die Siegelung verwendet. 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 (Verschlussriegelnaht) und der Organisation der Sterilisation zuständigen Unternehmen festgelegt.

Es wurden zwei Arten von Sterilisation durchgeführt: Ethylenoxid (EO) und Gammabestrahlung (siehe Tabelle II). Es wurden die Standardzyklen gemäß den Angaben des beauftragten Verpackungsdienstleisters angewandt. Da Validierungen häufig zwei Zyklen umfassen, wurde diese Option gewählt.

Alle Verpackungsprüfungen der Phase 1 wurden vom beauftragten Verpackungsdienstleister durchgeführt. Alle Verpackungsprüfungen der Phase 2 wurden von einem unabhängigen, akkreditierten Prüflabor 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	
60 g/m <sup>2</sup> -Papier/11 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 h Max. Druckänderungsrate: 34 mbar/min
Gammabestrahlung	Zwei Zyklen bei mind. 25 kGy (effektiv max. 36,1 kGy) je Zyklus

## Phase 1 der Studie: Definition des Siegelprozessfensters und Bewertung der Siegelnähte

Zweck von Phase 1 war die Definition des Siegelprozessfensters des Verschlussriegelnaht sowie die Bewertung des Siegelverhaltens der Beutel. Das Siegelverhalten wurde anhand der maschinellen Verarbeitbarkeit sowie anhand des Siegelprozessfensters und der Siegelnahtfestigkeit

beurteilt. Diese Analyse wurde vor der Sterilisation von dem beauftragten Verpackungsdienstleister durchgeführt. Abbildung 2 zeigt eine Übersicht der in Phase 1 durchgeführten Prüfungen.

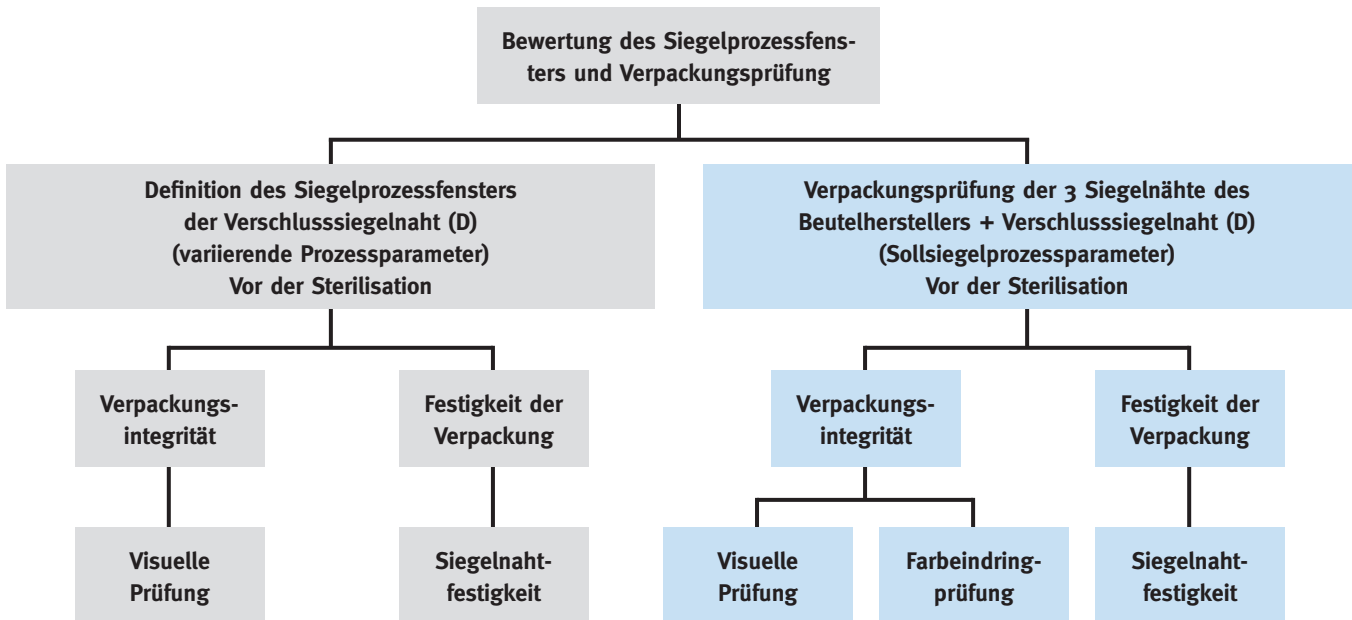


Abbildung 2. Prozessablauf der in Phase 1 durchgeführten Prüfungen

### Bestimmung des Siegelprozessfensters

Der erste Schritt in Phase 1 bestand in der Bestimmung des Siegelprozessfensters für die abschließende vierte Siegelung, der so genannten Verschlussriegelnaht, für alle sieben Kombinationen von Beutelmateriale. Es wurde ein Heißsiegelgerät mit einer festgelegten Geschwindigkeit von 10 m/min und einem Kontaktdruck von 100 N verwendet. Bei diesem Gerät kann die Temperatur in einem Bereich von 0 °C bis 220 °C variiert werden.

Das Siegelprozessfenster für die Verschlussriegelnaht „D“ wurde wie folgt definiert:

- Eine anfängliche Messung der Siegelnahtfestigkeit (maximale Siegelnahtfestigkeit in N/15 mm) an den drei vorgeformten Siegelnähten (basierend auf 10 Beuteln; 1 Messung pro Siegelnahtseite) einer jeden Beutelmaterialekombination diene als Indikator für die Soll-Siegelnahtfestigkeit der Verschlussriegelnaht („D“). Der Durchschnittswert der drei vorgeformten Siegelnähte (A, B, C) sowie der Durchschnitt der Chevron-Siegelnähte separat („C“) wurden notiert. Siehe Abbildung 3.

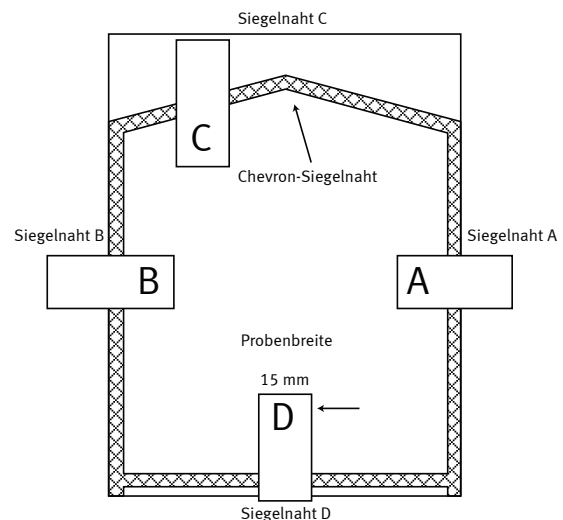


Abbildung 3. Probenahme am Beutel zur Bestimmung der Siegelnahtfestigkeit.

- Verschlussriegelnähte wurden mit variierenden Temperaturen, abhängig von der Materialkombination, hergestellt. Pro Temperatureinstellung wurden zwei Siegelnahtfestigkeitsmessungen und eine visuelle Prüfung durchgeführt. Die absolute Mindestanforderung für die Siegelnahtfestigkeit wurde mit 1,5 N/15 mm festgelegt (nach DIN EN 868-5:2009).
- Das Siegelprozessfenster (Temperaturbereich in °C) für die Verschlussriegelnäht „D“ wurde basierend auf der Siegelnahtfestigkeit und visuellen Attributen bestimmt. Die Anforderung an die Siegelnahtfestigkeit lag bei mindestens 1,5 N/15 mm, wobei die Festigkeit der vorgeformten Siegelnaht „C“ als Bezugswert herangezogen wurde. Als visuelles Kriterium wurde eine durchgehende Siegelnaht ohne Übersiegelung oder Faserriss

definiert. Optimierte Prozessparameter (Nominal- bzw. Sollparameter) wurden innerhalb des definierten Siegelprozessfensters mit einer Toleranz von maximal  $\pm 5\text{ °C}$  festgelegt.

- Alle Proben für die weitere Bewertung wurden mit den definierten Sollprozessparametern verarbeitet.

### Bewertung der Siegelnähte

Als Nächstes wurden alle Proben nach maschineller Bearbeitbarkeit, Siegelnahtfestigkeit, Siegelintegrität, visuellen Attributen und Öffnungsverhalten bewertet. Es wurden alle vier Beutelsiegelnähte (A, B, C und D) beurteilt. Die Beurteilung der maschinellen Bearbeitbarkeit basierte auf der Erfahrung des beauftragten Verpackungsdienstleisters. Weitere Prüfdetails sind der Tabelle III zu entnehmen.

Tabelle III. Definierte Prüfeigenschaften zur Bewertung der Verpackungssiegelnähte beim Verpackungsdienstleister

	Prüfverfahren	Prüfung Einzelheiten/ Anmerkungen	Einheit	Akzeptanzkriterien	Stichprobengröße
Siegelnahtfestigkeit	Standardarbeitsanweisung (SOP) basierend auf DIN EN 868-5 Anhang D; ASTM F88-09	Prüfgeschwindigkeit 200 mm/min; Probenende nicht fixiert	N/15 mm Messen der maximalen Siegelnahtfestigkeit  Dokumentieren des Minimal-, Maximal-, und Mittelwertes sowie der Standardabweichung pro Siegelnahtseite	Mindestens 1,5 N/15 mm (nach DIN EN868-5: 2009 und basierend auf maximale Siegelnahtfestigkeit)	20 Beutel je Materialkombination  Es wurden 4 Proben pro Beutel entnommen. Die Probenahmedetails sind der Abbildung 3 zu entnehmen.
Siegelintegrität	Standardarbeitsanweisung (SOP) basierend auf ASTM F1929-98 (2004)	Injektion von Farbstofflösung in den Beutel, Benetzung der Siegelnähte für mindestens 5 Sekunden/ maximal 20 Sekunden  Überprüfung auf Vorhandensein von undichten Stellen	Bestanden/Nicht bestanden	Bestanden (alle)	20 Beutel je Materialkombination
Visuelle Prüfung	DIN EN ISO 11607-2 Absatz 5.3.2b	Folgende Qualitätseigenschaften wurden berücksichtigt: intakte Siegelnaht über die gesamte Siegelnahtbreite, keine Kanalbildung oder offene Siegelnähte; keine Durchstöße oder Risse; keine Materialdelaminierung oder -ablösung; keine Verfärbung.	Bestanden/Nicht bestanden	Bestanden (alle)	20 Beutel je Materialkombination
Öffnungsverhalten		Manuelles Öffnen der Beutel	Faserriss zu dokumentieren	Siegelnaht muss ohne hohen Kraftaufwand geöffnet werden können; kein Faserriss	20 Beutel je Materialkombination

## Ergebnisse aus Phase 1

Der Temperaturbereich des Siegelprozessfensters und die optimalen Prozessparameter für die Herstellung der Verschlussriegelnaht („D“) wurden für alle sieben Beutelmaterialekombinationen erfolgreich festgelegt. Im Rahmen dieser Studie wurde festgestellt, dass die Beutel mit medizinischem Papier im Allgemeinen ein breiteres Siegelprozessfenster aufwiesen (Verschlussriegel „D“), als die Beutel mit unbeschichtetem Tyvek® und 60 g-Papier / 11 g-Lack-Gitterbeschichtung. Siehe hierzu Abbildung 4.

Das endgültige Siegelprozessfenster für alle Beutelmaterialekombinationen wurde jedoch als Solltemperatur (nominal) mit einer Toleranz von  $\pm 5$  °C gemäß dem allgemeinen Verfahren des Verpackungsdienstleisters definiert.

Der beauftragte Verpackungsdienstleister stufte die maschinelle Bearbeitbarkeit der Beutel aus unbeschichtetem Tyvek® sowie von drei der fünf Beutel mit medizinischem Papier als „Hervorragend“ ein. Die anderen beiden Beutel aus medizinischem Papier (verstärktes 113 g-Papier/13 g-Vollflächenbeschichtung und verstärktes 80 g-Papier/3 g-Voll-

flächenbeschichtung) wurden als „Gut“ beurteilt, wobei der Verpackungsdienstleister dies auf die sich unterscheidende optische Siegelnahtqualität der Beutel bezog.

Zwischen den verschiedenen Beutelmaterialekombinationen wurden zwar Unterschiede im Öffnungsverhalten festgestellt, die sich jedoch alle im normalen Bereich bewegten, gemäß den Anforderungen der Prüfverfahren des Verpackungsdienstleisters.

Die Anforderungen an die Siegelnahtfestigkeit (mindestens 1,5 N/15 mm) wurden von allen Beutelmaterialekombinationen erfüllt. Die Probe mit der höchsten Siegelnahtfestigkeit war der Beutel mit 100 g-Papier/10 g-Lack-Gitterbeschichtung, gefolgt vom Beutel mit verstärktem 80 g-Papier/3 g-Vollflächenbeschichtung. Es wird darauf hingewiesen, dass die Siegelnahtfestigkeit (und auch Prozessfensterdefinition) von den Fertigungsspezifikationen für den jeweiligen Beutel, dem Siegelgerät und dem Typ der Beschichtung/der Folienabziehschicht beeinflusst wird. Siehe Abbildung 5.

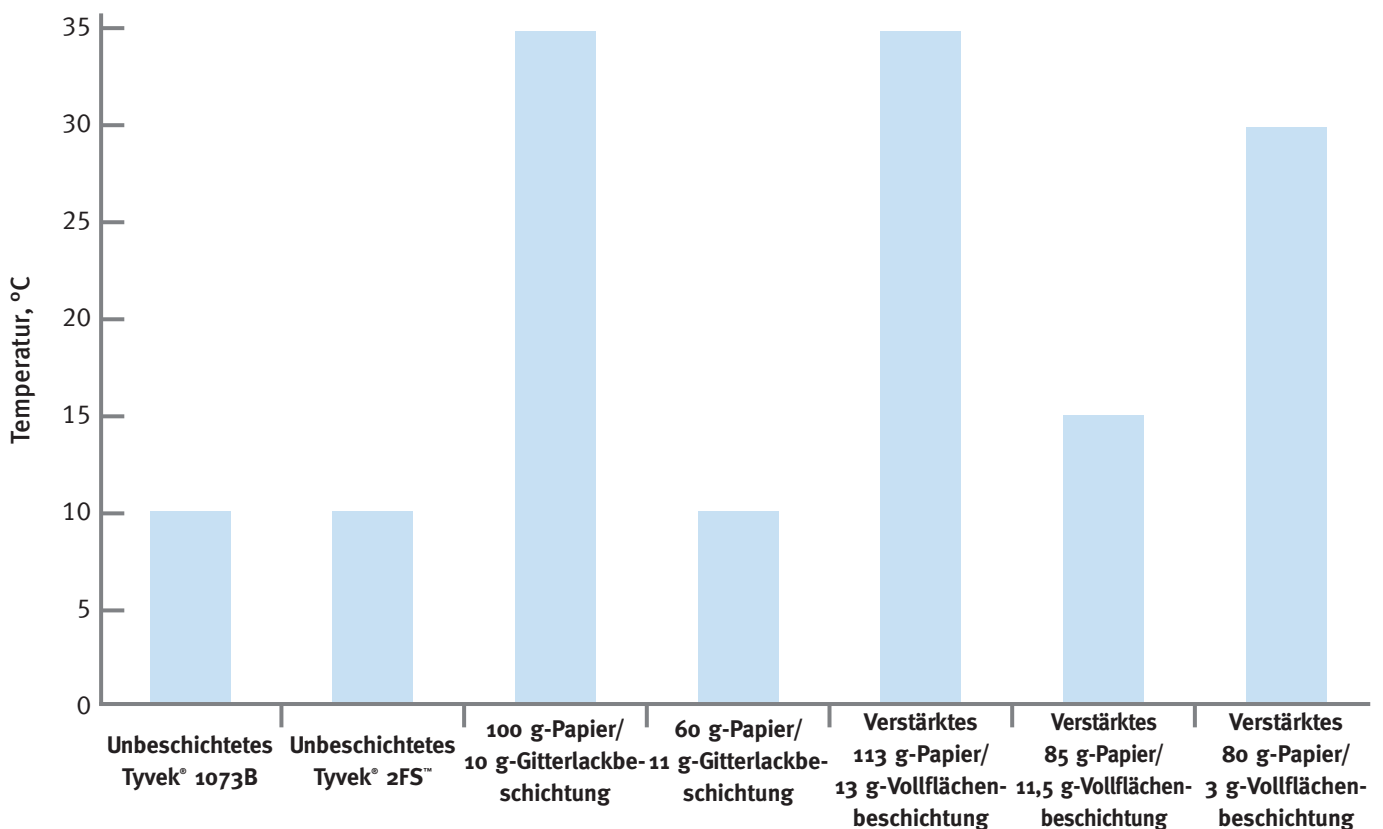


Abbildung 4. Siegelprozessfenster der Verschlussriegelnaht („D“). Die Daten wurden vom beauftragten Verpackungsdienstleister bereitgestellt.

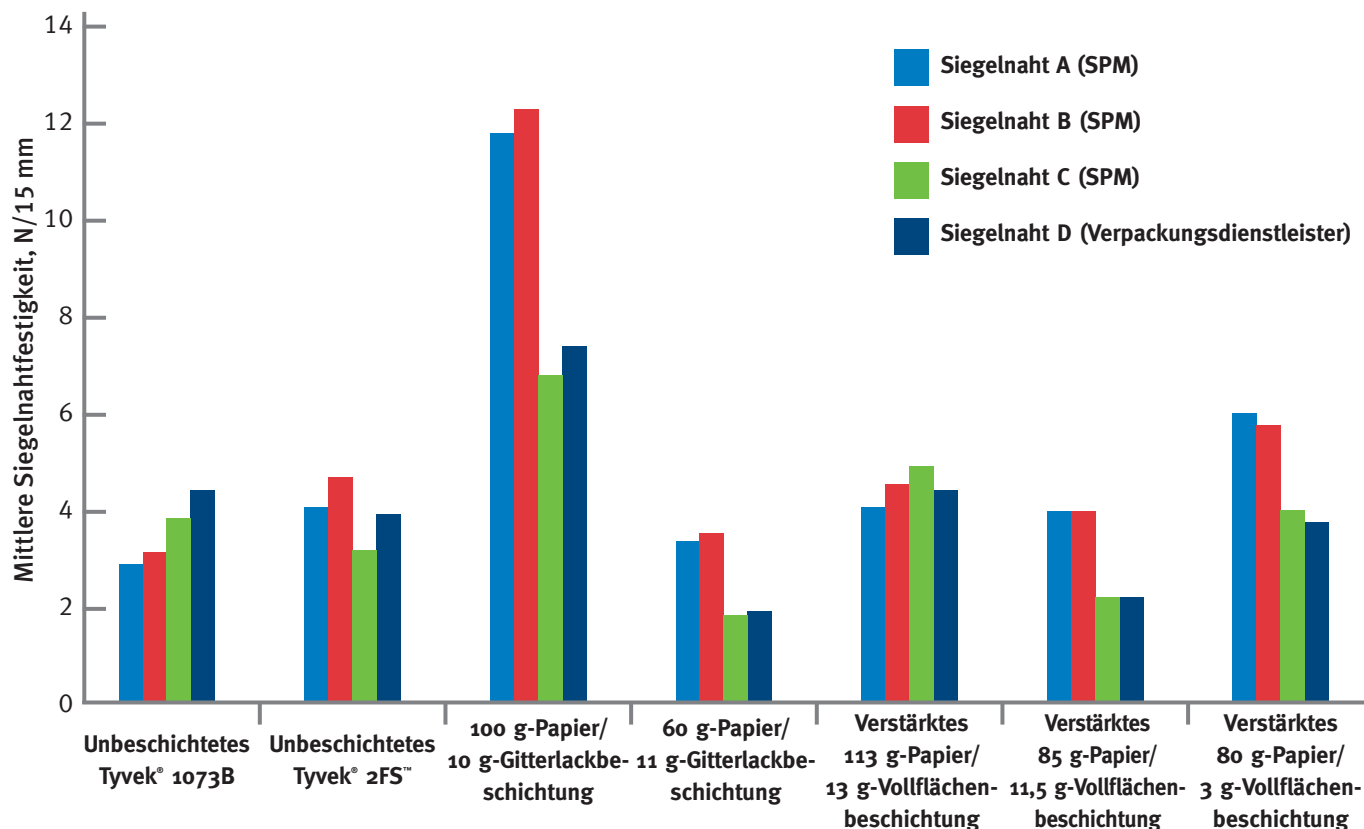


Abbildung 5. Vergleich der Siegelnahtfestigkeit für alle Beutel und Siegelnähte (A, B, C und D). Die Daten wurden vom beauftragten Verpackungsdienstleister bereitgestellt.

Alle Proben der sieben Beutelmaterialekombinationen haben die Farbeindringprüfung bestanden, sodass die Dichtigkeit aller vier Siegelnähte (A, B, C und D) bestätigt werden konnte. Ferner haben alle Proben die visuelle Prüfung bestanden.

Tabelle IV enthält eine Übersicht aller Testergebnisse aus Phase 1.

### Nächste Schritte

Nach Abschluss der Prüfungen aus Phase 1 und angesichts der Tatsache, dass alle sieben Beutelmaterialekombinationen die spezifizierten Anforderungen erfüllten, konnte zu Phase 2 übergegangen werden. Die Beutel, die zur Durchführung der in Phase 2 vorgesehenen Prüfungen an das unabhängige, akkreditierte Labor geschickt werden sollten, wurden zuvor

vom Verpackungsdienstleister mit dem Bluttransfusionsgerät befüllt, und die Verschlussiegelnaht „D“ gemäß den festgelegten Sollprozessparametern hergestellt.

Anschließend wurden die befüllten und gesiegelten Beutel in qualifizierten Innen- und Versandkartons verpackt, die mit den jeweiligen Sterilisationsverfahren kompatibel waren, und dann zur Durchführung der EO- oder Gammastrahlensterilisation an ein beauftragtes Sterilisationsunternehmen versandt. Danach wurden die Beutel an das unabhängige, akkreditierte Labor zur Durchführung der in Phase 2 vorgesehenen Prüfungen versandt.

Zusätzlich wurden dem Labor vom Verpackungsdienstleister unbefüllte und nicht sterilisierte Beutel zur Durchführung einer Referenzprüfung zur Verfügung gestellt.

Tabelle IV. Zusammenfassung der Testergebnisse aus Phase 1

Prüfung oder Aktivität	Sterilisationsverfahren	Prüfmaterialeien						
		Unbeschichtetes Tyvek® 1073B	Unbeschichtetes Tyvek® 2FS™	100 g-Papier/ 10 g-Gitterlackbeschichtung	60 g-Papier/ 11 g-Gitterlackbeschichtung	Verstärktes 113 g-Papier/ 13 g-Vollflächenbeschichtung	Verstärktes 85 g-Papier/ 11,5 g-Vollflächenbeschichtung	Verstärktes 80 g-Papier/ 3 g-Vollflächenbeschichtung
Maschinelle Bearbeitbarkeit	N/A	Hervorragend	Hervorragend	Hervorragend	Hervorragend	Gut	Hervorragend	Gut
Siegelprozessfenster, Temperaturbereich für Verschluss-siegelnaht (°C)		115-125	125-135	130-165	150-160	130-165	140-155	135-165
Sollsiegelprozessparameter (°C)		120 ± 5	130 ± 5	135 ± 5	155 ± 5	150 ± 5	150 ± 5	145 ± 5
Siegelnahtfestigkeit Siegelnaht A (SPM) N/15 mm		Min.: 2,52 Max.: 3,40 Mittelwert: 2,90 Standard-abweichung: 0,27	Min.: 2,26 Max.: 5,80 Mittelwert: 4,10 Standard-abweichung: 1,17	Min.: 11,31 Max.: 12,67 Mittelwert: 11,88 Standard-abweichung: 0,40	Min.: 2,99 Max.: 3,77 Mittelwert: 3,40 Standard-abweichung: 0,23	Min.: 3,81 Max.: 4,41 Mittelwert: 4,12 Standard-abweichung: 0,18	Min.: 3,65 Max.: 4,33 Mittelwert: 4,00 Standard-abweichung: 0,19	Min.: 6,07 Max.: 7,32 Mittelwert: 6,51 Standard-abweichung: 0,30
Siegelnahtfestigkeit Siegelnaht B (SPM) N/15 mm		Min.: 2,56 Max.: 3,63 Mittelwert: 3,16 Standard-abweichung: 0,34	Min.: 2,88 Max.: 6,26 Mittelwert: 4,72 Standard-abweichung: 1,00	Min.: 11,41 Max.: 13,35 Mittelwert: 12,30 Standard-abweichung: 0,46	Min.: 2,96 Max.: 4,36 Mittelwert: 3,54 Standard-abweichung: 0,41	Min.: 4,14 Max.: 5,08 Mittelwert: 4,61 Standard-abweichung: 0,27	Min.: 3,65 Max.: 5,55 Mittelwert: 4,05 Standard-abweichung: 0,42	Min.: 5,87 Max.: 6,90 Mittelwert: 6,38 Standard-abweichung: 0,31
Siegelnahtfestigkeit Siegelnaht C (SPM) N/15 mm		Min.: 3,77 Max.: 4,96 Mittelwert: 4,43 Standard-abweichung: 0,31	Min.: 2,37 Max.: 6,04 Mittelwert: 3,92 Standard-abweichung: 1,00	Min.: 5,95 Max.: 8,44 Mittelwert: 7,39 Standard-abweichung: 0,62	Min.: 1,71 Max.: 2,52 Mittelwert: 1,96 Standard-abweichung: 0,21	Min.: 3,17 Max.: 5,25 Mittelwert: 4,48 Standard-abweichung: 0,54	Min.: 2,37 Max.: 3,19 Mittelwert: 2,65 Standard-abweichung: 0,23	Min.: 3,51 Max.: 5,16 Mittelwert: 4,57 Standard-abweichung: 0,37
Siegelnahtfestigkeit Siegelnaht D (beauftragter Verpackungsdienstleister) N/15 mm		Min.: 3,20 Max.: 4,93 Mittelwert: 3,87 Standard-abweichung: 0,49	Min.: 2,47 Max.: 4,55 Mittelwert: 3,19 Standard-abweichung: 0,51	Min.: 6,24 Max.: 7,58 Mittelwert: 6,79 Standard-abweichung: 0,32	Min.: 1,50 Max.: 2,78 Mittelwert: 1,88 Standard-abweichung: 0,31	Min.: 3,88 Max.: 6,30 Mittelwert: 4,94 Standard-abweichung: 0,48	Min.: 2,01 Max.: 2,61 Mittelwert: 2,29 Standard-abweichung: 0,15	Min.: 3,59 Max.: 4,46 Mittelwert: 4,01 Standard-abweichung: 0,28
Farbeindringprüfung Verschluss-siegelnaht		Bestanden	Bestanden	Bestanden	Bestanden	Bestanden	Bestanden	Bestanden
Visuelle Prüfung		Bestanden	Bestanden	Bestanden	Bestanden	Bestanden	Bestanden	Bestanden
Öffnungsverhalten		Gut; kein Faserriss	Gut; kein Faserriss	Gut; kein Faserriss	Gut; kein Faserriss	Gut; kein Faserriss	Gut; kein Faserriss	Gut; kein Faserriss

## Phase 2 der Studie: Abschließende Bewertung der Verpackungsleistung

Gegenstand von Phase 2 war die Bewertung der Verpackungsleistung der Beutel, in denen sich das Bluttransfusionsgerät befand. Alle in Phase 1 geprüften Beutelmaterialekombinationen wurden auch in Phase 2 geprüft. Materialdetails sind der Tabelle I zu entnehmen.

Es wurde ein Studienprotokoll erstellt, aus dem die erforderlichen Prüfparameter für die Bewertung der Beutel hervorgingen. Alle vom Protokoll abweichenden Ergebnisse mussten dokumentiert werden.

Vor der Durchführung der Prüfungen in Phase 2 wurden die Beutel der EO- oder Gammastrahlensterilisation unterzogen (Doppelzyklen).

Zu Referenzzwecken wurden unbefüllte, nicht sterilisierte Beutel geprüft.

Die Verpackungsprüfungen wurden von einem unabhängigen, akkreditierten Labor unter den folgenden Bedingungen durchgeführt: vor und nach der Sterilisation, nach der beschleunigten Alterung von 1, 3 und 5 Jahren sowie nach der umweltbedingten Konditionierung und der anschließenden Transportprüfung.

Wie in Abbildung 6 dargestellt, wurden die Verpackungen auf Integrität und Festigkeit geprüft. Alle Proben wurden einer visuellen Prüfung unterzogen und auf Siegelnahtfestigkeit und Siegelintegrität (jeweils Farbeindring- und Blasenprüfverfahren) geprüft. Weitere Prüfdetails sind der Tabelle V zu entnehmen.

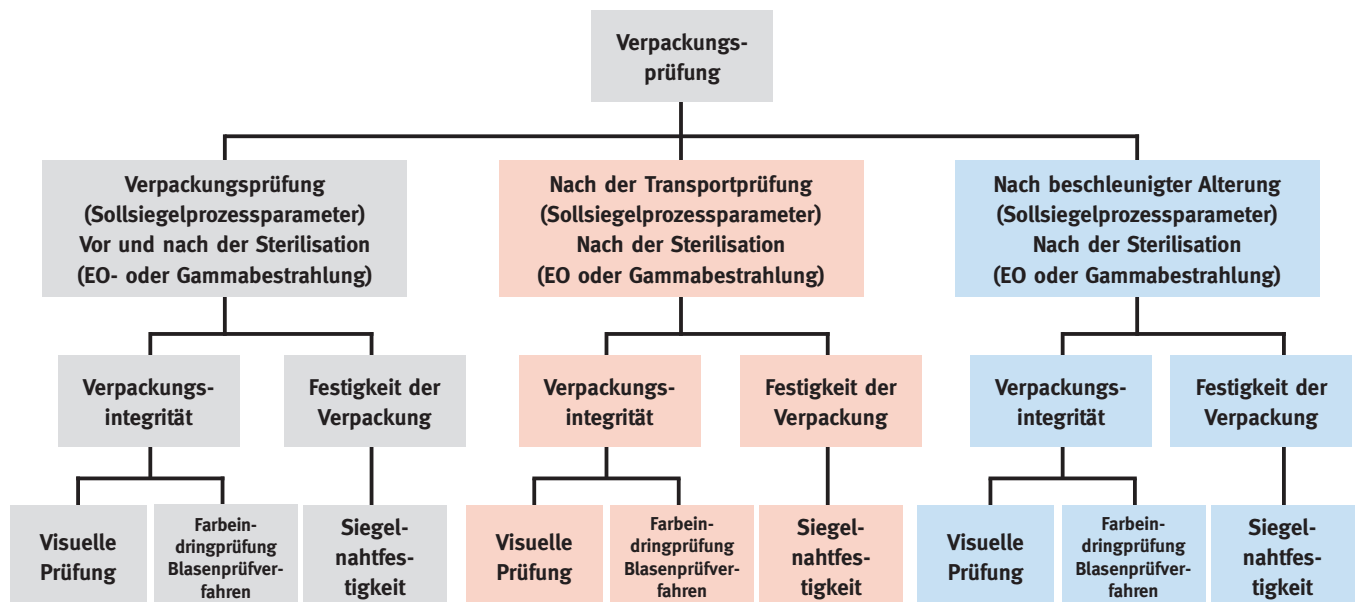


Abbildung 6. Prozessablauf der in Phase 2 durchgeführten Prüfungen



Tabelle V. Definierte Prüfeigenschaften zur abschließenden Bewertung der Verpackungsleistung

	Prüfverfahren	Einzelheiten/Anmerkungen zur Prüfung	Einheit	Akzeptanzkriterien	Stichprobengröße je Materialkombination
Visuelle Prüfung	ASTM F1886-09	Die folgenden Qualitätseigenschaften wurden berücksichtigt: Falten; Kanalbildung; nicht durchgängige Siegelbreite; Fremdkörper; sichtbare Blasen im Siegelbereich; Auffälligkeiten oder Farbveränderungen des Materials.	Bestanden/Nicht bestanden	Bestanden (alle) (Mängel müssen dokumentiert werden)	15 befüllte und mit EO sterilisierte Beutel 15 befüllte und mit Gamma sterilisierte Beutel 30 befüllte Beutel nach Konditionierung und Transportprüfung* 30 befüllte Beutel jeweils nach beschleunigter Alterung von 1, 3 und 5 Jahren* 15 unbefüllte, nicht sterilisierte Beutel
Siegelintegrität- Farbeindringprüfung	ASTM F1929-98	Das Verfahren wurde für die Feststellung von Mängeln mit einer Genauigkeit von 50 µm validiert. Farbstofflösung in den Beutel injiziert, Siegelnaht mindestens 5 Sekunden/maximal 20 Sekunden lang benetzt Siehe Abbildung 7 Überprüfung auf Vorhandensein von Kanälen, Siegelnahtablösungen (Creep) und undichten Stellen	Bestanden/Nicht bestanden	Bestanden (alle) (Mängel und auch partielle Kanalbildung müssen dokumentiert werden)	15 befüllte und mit EO sterilisierte Beutel 15 befüllte und mit Gamma sterilisierte Beutel 30 befüllte Beutel nach Konditionierung und Transportprüfung* 30 befüllte Beutel jeweils nach beschleunigter Alterung von 1, 3 und 5 Jahren* 15 unbefüllte, nicht sterilisierte Beutel
Siegelintegrität- Blasenprüfverfahren	ASTM F2096-04	Das Verfahren wurde für die Feststellung von Mängeln mit einer Genauigkeit von 125 µm validiert. Der Beutel wird unter Wasser getaucht und der interne Druck stufenweise erhöht. Beurteilen von aus dem Beutel austretenden Blasen aufgrund potentieller Mängel. Siehe Abbildung 8	Bestanden/Nicht bestanden	Bestanden (alle) / keine undichten Stellen an der Siegelnaht oder Beuteloberfläche Undichte Stellen müssen dokumentiert und fotografiert werden	15 befüllte und mit EO sterilisierte Beutel 15 befüllte und mit Gamma sterilisierte Beutel 30 befüllte Beutel nach Konditionierung und Transportprüfung* 30 befüllte Beutel jeweils nach beschleunigter Alterung von 1, 3 und 5 Jahren* 15 unbefüllte, nicht sterilisierte Beutel
Siegelnahtfestigkeit, N/15 mm und umgerechnet in Pfund/Zoll	ASTM F88/F88M-09	Prüfgeschwindigkeit 200 mm/min; Probenende nicht fixiert	N/15 mm Messung der mittleren (80 % der Kurve) und der maximalen Siegelnahtfestigkeit Siegelnähte wurden je nach Position analysiert (z. B. wurden alle Siegelnähte vom Typ „A1“ zusammen ausgewertet). Die statistischen Werte, die aus der maximalen/mittleren Siegelnahtfestigkeit berechnet wurden, sind Mittelwert, Standardabweichung und Varianzkoeffizient.	1,2 N/15 mm (nach DIN EN 868-5:2009, basierend auf maximale Siegelnahtfestigkeit)	10 befüllte und mit EO sterilisierte Beutel 10 befüllte und mit Gamma sterilisierte Beutel 20 befüllte Beutel nach Konditionierung und Transportprüfung** 20 befüllte Beutel nach beschleunigter Alterung von jeweils 1, 3 und 5 Jahren** 10 unbefüllte, nicht sterilisierte Beutel Es wurden 7 Proben pro Beutel entnommen. Die Probenahmedetails sind der Abbildung 9 zu entnehmen.

\*15 befüllte Beutel mit EO sterilisiert und 15 befüllte Beutel mit Gammabestrahlung sterilisiert

\*\*10 befüllte Beutel mit EO sterilisiert und 10 befüllte Beutel mit Gammabestrahlung sterilisiert



Abbildung 7. Farbeindringprüfung am Beutel

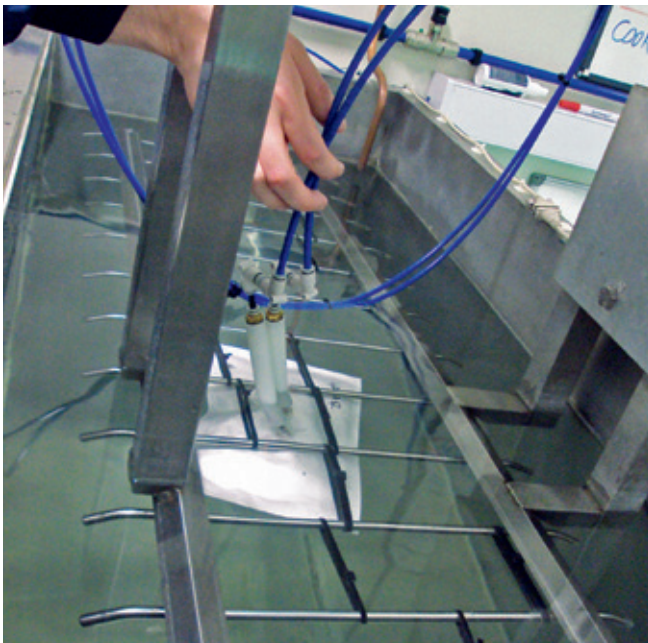


Abbildung 8. Blasenprüfverfahren am Beutel

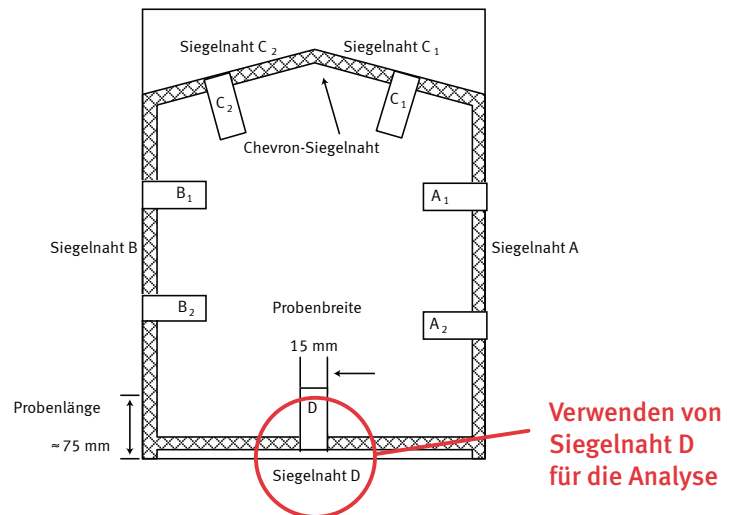


Abbildung 9. Probenahme am Beutel zur Bestimmung der Siegelnahtfestigkeit.

## 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).

Im Anschluss an die umweltbedingte Konditionierung wurde die Transportprüfung gemäß der Norm ASTM D4169-09 und damit verbundener relevanter internationaler Prüfnormen, wie in Tabelle VII 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 Prüfindensität und geringe Wahrscheinlichkeit des Eintretens) nach ASTM D4169-09 Distributionszyklus 13 (DC-13).

Tabelle VI. Umweltbedingte Konditionierung 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

Tabelle VII. 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.

## Akzeptanzkriterien im Vorfeld weiterer Prüfungen

Die Beutel mussten die folgenden Kriterien erfüllen, bevor weitere Prüfungen der Phase 2 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.
- Probenahme der Beutel nach der Transportsimulation:
  - o Alle Beutel wurden einer visuellen Inspektion unterzogen. Beschädigte Beutel wurden dokumentiert.
  - o Soweit auf nicht sichtbar beschädigten Beuteln Spuren/Knitterfalten im porösen Obermaterial festgestellt wurden, wurden diese Beutel mit dem Blasenprüfverfahren untersucht.
  - o Beutel mit möglichen Siegel­mängeln wurden einer Farbeindringprüfung unterzogen.
  - o Die übrigen Beutel wurden auf ihre Siegelnahtfestigkeit hin geprüft, und es wurde eine visuelle Überprüfung der Siegelnähte durchgeführt.

## Beschleunigte Alterung

Es wurde eine beschleunigte Alterung gemäß der Norm ASTM F1980-07 Standard Guide for Accelerated Aging of Sterile Barrier Systems for Medical Devices (Standardrichtlinie für die beschleunigte Alterung von Sterilbarriersystemen für Medizinprodukte) durchgeführt. Der Alterungsvorgang basiert auf der Annahme, dass die chemische Reaktionsgeschwindigkeit nach der Arrhenius-Gleichung erfolgt. Basierend auf einer kinetischen Modellierung von Stoffen sagt diese Gleichung aus, dass eine Erhöhung oder Absenkung der Temperatur um 10 °C bei einem homogenen Prozess zu einer Veränderung um den Faktor 2 bzw. 1/2 der chemischen Reaktionsrate führt ( $Q_{10} = 2$ ). Diese Gleichung gilt in dem Fall für die Nutzungsdauer. Siehe Abbildung 10.

Verpackungsprüfungen wurden nach einer beschleunigten Alterung von 1, 3 und 5 Jahren durchgeführt.

Beschleunigte	Zeit $t_{RT}$
Zeit =	$T / Q_{10}^{(T_1 - T_{RT}) / 10}$
T = Geforderte Nutzungsdauer in Tagen	
$T_1$ = Alterungstemperatur (= 55 °C)	
$T_{RT}$ = Raumtemperatur (normale Umgebungstemperatur) (= 22 °C)	
$Q_{10}$ = Koeffizient der Reaktionsrate (= 2,0)	

Abbildung 10. Berechnung der beschleunigten Alterungszeit nach der Arrhenius Gleichung.

## Ergebnisse aus Phase 2

### Visuelle Überprüfung

(nach folgenden Bedingungen: vor der Sterilisation; nach der Sterilisation [EO, Gamma]; nach der Transportprüfung [EO, Gamma]; nach beschleunigter Alterung 1, 3 und 5 Jahren [EO, Gamma])

Von den sieben Beutelmaterialekombinationen wiesen alle fünf Medizinpapier-Typen nach der Gammabestrahlung und nach der beschleunigten Alterung nach Gamma Vergilbungen unterschiedlichen Grades auf (siehe Fotos in Abbildung 11). Dies lässt den Schluss zu, dass sich die Gammabestrahlung negativ auf die Ästhetik des Beutels auswirkt, was vermutlich auf eine Zersetzung der Zellulose oder anderer Bestandteile zurückzuführen ist.

Bei keinem der Beutel mit unbeschichtetem Tyvek® 1073B oder unbeschichtetem Tyvek® 2FS™ wurden Farbveränderungen festgestellt.

**Siegelqualität – Optik, Integrität und Festigkeit**  
(nach folgenden Bedingungen: vor der Sterilisation; nach der Sterilisation [EO, Gamma]; nach der Transportprüfung [EO, Gamma]; nach beschleunigter Alterung 1, 3 und 5 Jahren [EO, Gamma])

Alle geprüften Beutelmaterialekombinationen haben die visuelle Überprüfung der Siegelnahtqualität vor der Sterilisation, nach der Sterilisation [EO, Gamma], nach der Transportprüfung [EO, Gamma] und nach der beschleunigten Alterung von 1, 3 und 5 Jahren [EO, Gamma] bestanden.

Alle geprüften Beutelmaterialekombinationen haben außerdem die Farbeindringprüfung vor der Sterilisation, nach der Sterilisation [EO, Gamma], nach der Transportprüfung [EO, Gamma] und nach der beschleunigten Alterung von 1, 3 und 5 Jahren [EO, Gamma] bestanden. Einer der Beutel hergestellt mit verstärktem 80 g-Papier/3 g-Vollflächenbeschichtung wies im Anschluss an die beschleunigte Alterung von 5 Jahren (Gamma) eine partielle Kanalbildung an der Siegelnaht auf.



**Abbildung 11. Medizinische Papiersorten wiesen nach der Gammastrahlensterilisation Vergilbungen auf. Bei keinem der Beutel mit Tyvek® 1073B oder Tyvek™ 2FS™ wurden Verfärbungen festgestellt.**

Darüber hinaus wiesen einige der Papierbeutel partielle Ablösungen (Creep) an der Siegelung auf. Dies wurde vor allem bei Beuteln mit verstärktem 113 g-Papier/13 g-Vollflächenbeschichtung im Anschluss an die EO- und Gammastrahlensterilisation festgestellt. Obwohl die Siegelnahtfestigkeit dieser Papierbeutel zu Beginn nicht geringer war als die der meisten anderen Beutel, ist die festgestellte Ablösung der Siegelung ein Hinweis darauf, dass die Anforderungen an die Siegelnahtfestigkeit für diese Materialkombination überprüft und neu definiert werden müssten, um einem Siegelnahtfehler unter realen Bedingungen vorzubeugen.

Die Resultate des Blasenprüfverfahrens (nach Gammabestrahlung und Transportprüfung) zeigten bei drei der fünf Beutel mit medizinischem Papier einen Integritätsverlust. Einzelheiten sind dem Abschnitt „Leistungsprüfung der Verpackung nach umweltbedingter Konditionierung und Transportprüfung“ auf Seite 17 zu entnehmen. Darüber hinaus hat einer der Beutel mit 60 g-Papier/11 g-Gitterlackbeschichtung den Test mittels Blasenprüfverfahren nach der beschleunigten Alterung von 3 Jahren (Gamma) nicht bestanden. Zwar konnte die Ursache für den Integritätsverlust im Anschluss an die beschleunigte Alterung von 3 Jahren nicht identifiziert werden, jedoch zeigt dieser die Empfindlichkeit dieser Beutelmaterialekombination.

#### *Siegelnahtfestigkeit (Verschlussiegelnaht „D“)*

In diesem Dokument werden lediglich die Ergebnisse für die Siegelnahtfestigkeit der Verschlussiegelnaht „D“ erörtert. Die Verschlussiegelnaht „D“ wurde für Analysezwecke ausgewählt, da sie für alle geprüften Beutelproben mit dem gleichen Siegelgerät produziert wurde und daher die Auswirkung durch verschiedene Variablen auf die Ergebnisse verringert wird. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass dennoch weitere Variablen zu berücksichtigen sind, wie z. B. die individuell festgelegten Siegelparameter sowie die Art des Siegelmediums (unterschiedliche Beschichtungen auf den fünf medizinischen Papiersorten bzw. Folie mit Abziehschicht für die Siegelung mit unbeschichtetem Tyvek®).

Die Anforderungen an die Siegelnahtfestigkeit (mind. 1,2 N/15 mm) für die Verschlussiegelnaht „D“ wurden von allen Beuteln erfüllt, was die Maximalkraft gemäß den Vorgaben im Prüfprotokoll anbelangt. Bei Beuteln mit 60 g-Papier/11 g-Lack-Gitterbeschichtung lag die Siegelnahtfestigkeit unter 1,2 N/15 mm, basierend auf der mittleren Siegelnahtfestigkeit, unter verschiedenen Bedingungen: vor der Sterilisation, nach der Sterilisation (EO), nach beschleunigter Alterung von 1, 3 und 5 Jahren (EO), nach der Transportprüfung (EO) und nach der

beschleunigten Alterung von 1 Jahr (Gamma). Die Prüfung der Siegelnahtfestigkeit nach der Gammastrahlensterilisation ergab für dieses Papier insgesamt einen Anstieg.

#### *Analyse des Verlaufes der Siegelnahtfestigkeit (Verschlussiegelnaht „D“)*

Ziel dieser Analyse war die Bewertung des Verlaufes der Siegelnahtfestigkeit der Beutel bestehend aus den verschiedenen Materialkombinationen, wobei die Festigkeit vor der Sterilisation mit der Festigkeit nach der Sterilisation (EO und Gamma), nach der beschleunigten Alterung von 1, 3, und 5 Jahren und nach der Transportprüfung verglichen wurde.

Für die Analyse wurde die erfasste maximale Siegelnahtfestigkeit in N/15 mm ausgewählt ( $F_{max}$ ), da diese die Kraft ist, die zum Öffnen einer Siegelung überwunden werden muss.

Zur Bewertung der potenziellen Veränderung der Siegelnahtfestigkeit unter den verschiedenen Bedingungen wurde die Differenz zwischen dem Wert vor der Sterilisation und Wert folgend der jeweiligen Bedingung (z.B. nach der Sterilisation) anhand der folgenden Formel berechnet:

$$F_{max} \text{ Differenz (N/15 mm)} = F_{max} \text{ nach der Sterilisation (N/15 mm)} - F_{max} \text{ vor der Sterilisation (N/15 mm)}$$

Anschließend wurde der Mittelwert berechnet (aus 10 Messungen der  $F_{max}$ -Differenz pro Bedingung).

Ergebnisinterpretation:

- Ist der Mittelwert der  $F_{max}$ -Differenz  $>0$  (positiv), heißt dies, dass die Siegelnahtfestigkeit nach der Sterilisation und/oder nach anderen Bedingungen gestiegen ist.
- Ist der Mittelwert der  $F_{max}$ -Differenz  $<0$  (negativ), heißt dies, dass die Siegelnahtfestigkeit nach der Sterilisation und/oder nach anderen Bedingungen gesunken ist.
- Ist der Mittelwert der  $F_{max}$ -Differenz  $=/\approx 0$  (gleich oder nahe null), heißt dies, dass sich die Siegelnahtfestigkeit nach der Sterilisation und/oder nach anderen Bedingungen nicht oder nur geringfügig verändert hat.

Die Analyse wurde unter Verwendung der Statistiksoftware Minitab® erstellt. Die Ergebnisse wurden in sogenannten Box-Plot Grafiken dargestellt (siehe Abbildungen 12 und 13). Zusätzlich wurde eine einfache Varianzanalyse (ANOVA, one-way Analysis of Variance) unter Anwendung eines Konfidenzintervalls von 95 % ausgeführt, um festzustellen, ob sich die Siegelnahtfestigkeit unter den verschiedenen Bedingungen signifikant verändert. Dabei war vorab zu bestätigen, dass die berechneten  $F_{max}$ -Differenzwerte eine Normalverteilung aufweisen.

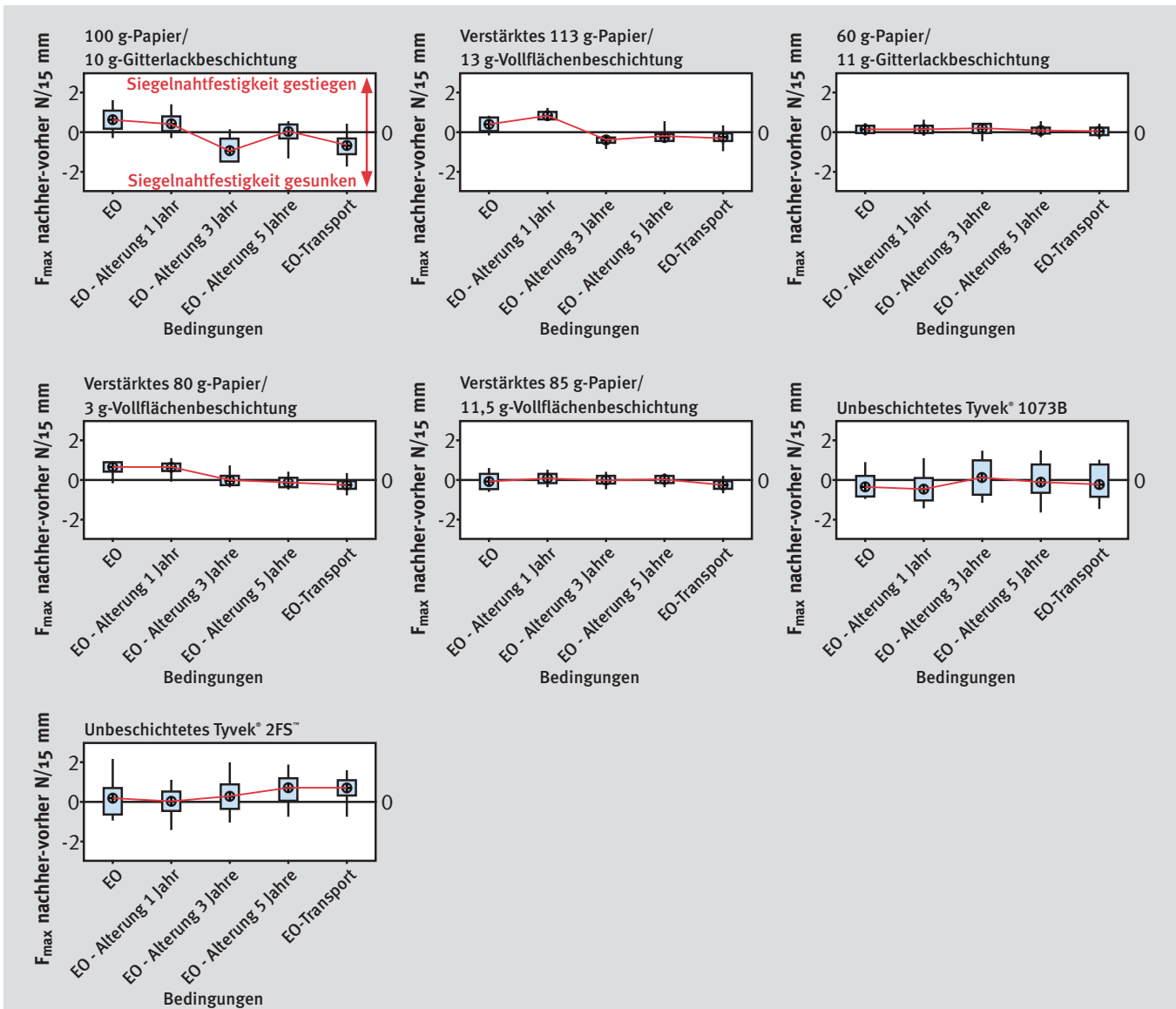


Abbildung 12. Box-Plot zur Differenz der Siegelnahtfestigkeit ( $F_{max}$ ) in N/15 mm für Verschlussriegelnaht „D“ nach EO-Sterilisation, nach beschleunigter Alterung und nach Transportprüfung

### Nach EO-Sterilisation und anderen Bedingungen

Wie in Abbildung 12 dargestellt und durch die einfache ANOVA-Analyse bestätigt, wurde für die folgenden Beuteltypen eine signifikante Änderung der Siegelnahtfestigkeit festgestellt: Beutel mit verstärktem 113 g-Papier/13 g-Vollflächenbeschichtung, Beutel mit 100 g-Papier/10 g-Git-

terlackbeschichtung und Beutel mit verstärktem 80 g-Papier/3 g-Vollflächenbeschichtung.

Es sei darauf hingewiesen, dass das Akzeptanzlimit für Veränderungen der Siegelnahtfestigkeit im Allgemeinen von den spezifischen Anwendungsanforderungen der Benutzer der Sterilverpackungen abhängig ist.

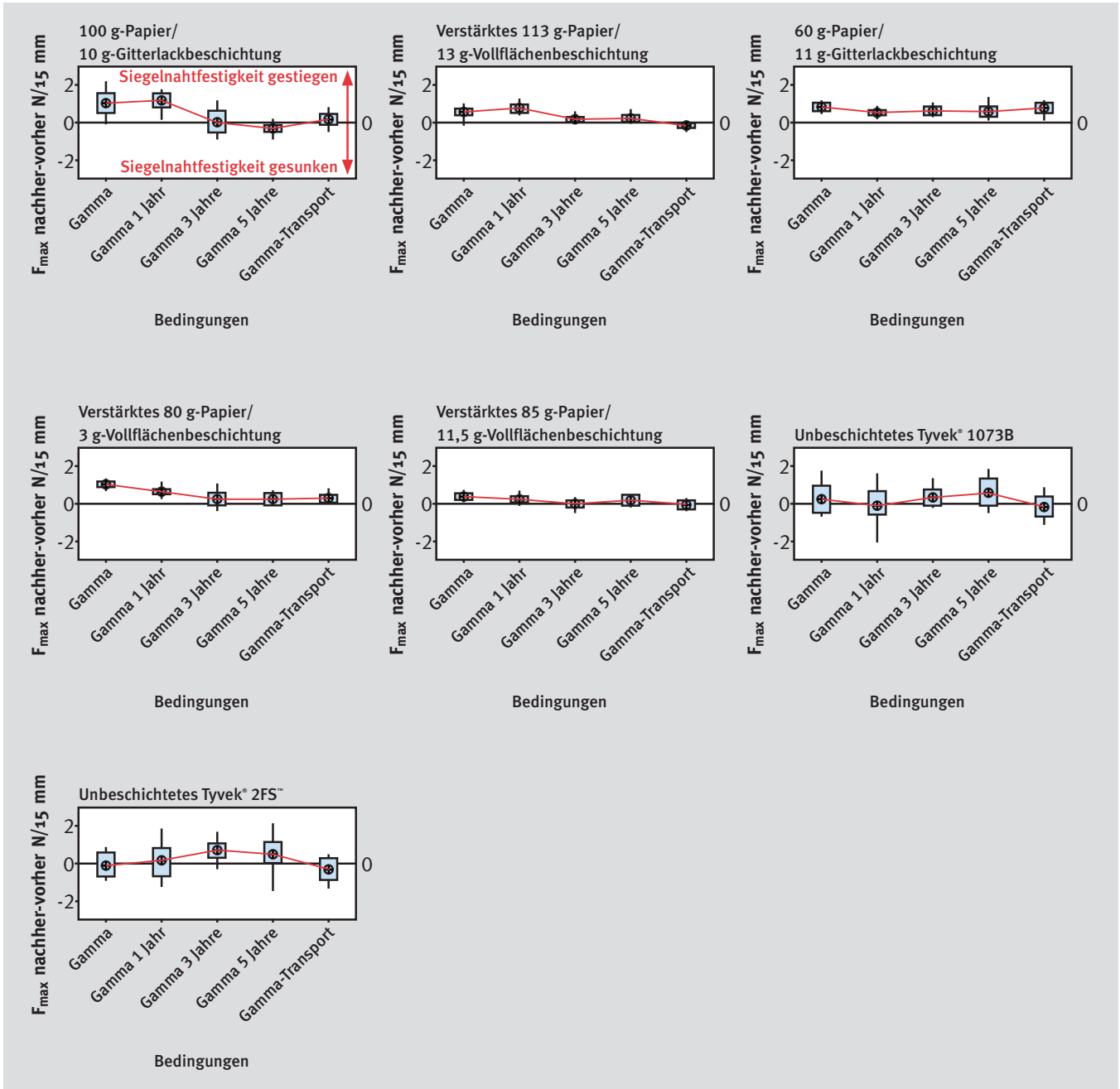


Abbildung 13. Box-Plot zur Differenz der Siegelnahtfestigkeit ( $F_{max}$ ) in N/15 mm für Verschlussriegelnaht „D“ nach Gammastrahlensterilisation, nach beschleunigter Alterung und nach Transportprüfung

*Nach Gammastrahlensterilisation und anderen Bedingungen*

Wie in Abbildung 13 dargestellt und durch die einfache ANOVA-Analyse bestätigt, wurde für die folgenden Beuteltypen eine signifikante Änderung der Siegelnahtfestigkeit festgestellt: Beutel mit unbeschichtetem Tyvek® 2FS™, Beutel mit

verstärktem 113 g-Papier/13 g-Vollflächenbeschichtung, Beutel mit verstärktem 85 g-Papier/11,5 g-Vollflächenbeschichtung, Beutel mit 100 g-Papier/10 g-Gitterlackbeschichtung und Beutel mit verstärktem 80 g-Papier/3 g-Vollflächenbeschichtung.



Bei den geprüften Beuteln aus allen fünf Papier-sorten stieg die Siegelnahtfestigkeit nach der Gammastrahlensterilisation und nach der beschleunigten Alterung von 1 Jahr im Vergleich zu den Werten vor der Sterilisation an. Im Gegensatz dazu ging die Siegelnahtfestigkeit bei vier der fünf Beuteltypen mit Medizinpapier nach der beschleunigten Alterung von 3 Jahren wieder zurück. Die Beutel mit unbeschichtetem Tyvek® 1073B und unbeschichtetem Tyvek® 2FS™ wiesen nach der Gammastrahlensterilisation, nach der beschleunigten Alterung von 1 Jahr und nach der Transportprüfung kaum Veränderungen in Bezug auf die Siegelnahtfestigkeit auf. Die Siegelnahtfestigkeit für Beutel mit Tyvek® ist nach der beschleunigten Alterung von 3 und 5 Jahren jeweils erhöht.

Die für die Papierbeutel ermittelten Daten lassen vermuten, dass die Siegelnahtfestigkeit nach der Sterilisation zunächst steigt, mit der Zeit jedoch abnimmt. Diese Tendenz konnte bei Beuteln mit unbeschichtetem Tyvek® nicht bestätigt werden. Eine Erklärung für das unterschiedliche Verhalten der sieben Beutelmaterialekombinationen ist eine mögliche unterschiedliche Reaktion der verwendeten Materialien und Siegelmedien (Peel-Folie oder Beschichtung) auf Gammastrahlen.

Es sei darauf hingewiesen, dass das Akzeptanzlimit für Veränderungen der Siegelnahtfestigkeit im Allgemeinen

von den spezifischen Anwendungsanforderungen der Benutzer der Sterilverpackungen abhängig ist.

*Leistungstest der Verpackung (nach umweltbedingter Konditionierung und Transportprüfung)*

Integritätsverlust wurden bei Beuteln hergestellt aus den folgenden drei der insgesamt fünf medizinischen Papiersorten festgestellt: 60 g-Papier/11 g-Gitterlackbeschichtung, verstärktes 113 g-Papier/13 g-Vollflächenbeschichtung und verstärktes 80 g-Papier/3 g-Vollflächenbeschichtung. Mehrere Beutel mit diesen Papiersorten haben den Test mittels Blasenprüfverfahren nach der umweltbedingter Konditionierung und nach der Transportprüfung nicht bestanden (siehe Abbildungen 14-17).

Der Beutel mit dem medizinischen Papier mit dem geringsten Grundgewicht (60 g-Papier/11 g-Gitterlackbeschichtung) wies die höchste Quote bei den Integritätsmängeln auf. In einem Fall wurden sogar nach der beschleunigten Alterung (Gamma) an einem Beutel Durchstiche festgestellt, deren Ursache nicht ermittelt werden konnte.

Integritätsverlust bei den Papierbeuteln im Anschluss an die Transportprüfung wurden nur nach erfolgter Gammastrahlensterilisation festgestellt. Alle Integritätsmängel standen in Verbindung mit Durchstichen und/oder Knitterfalten im Papier.

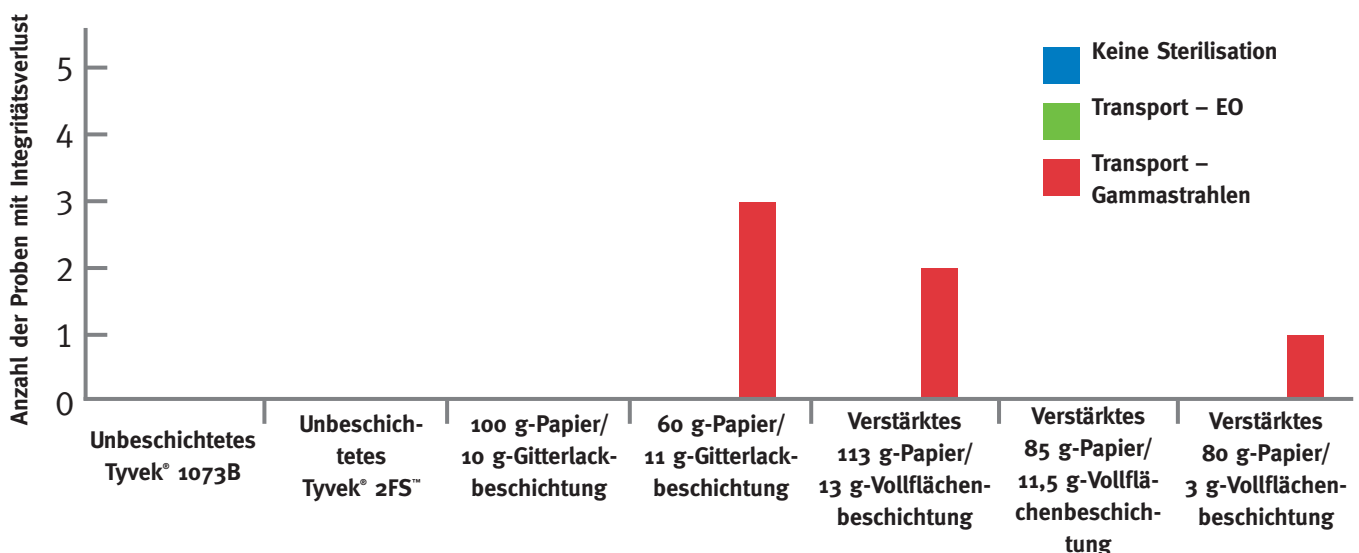


Abbildung 14. Ergebnisse der Blasenprüfverfahrens nach der Transportprüfung, basierend auf 15 Proben je Beutelmaterialekombination.

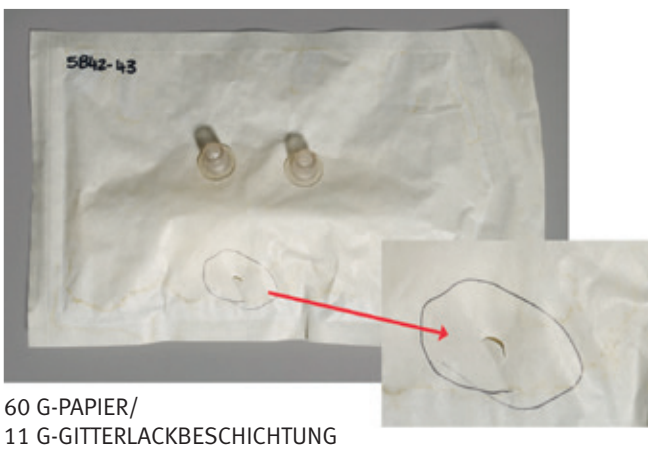
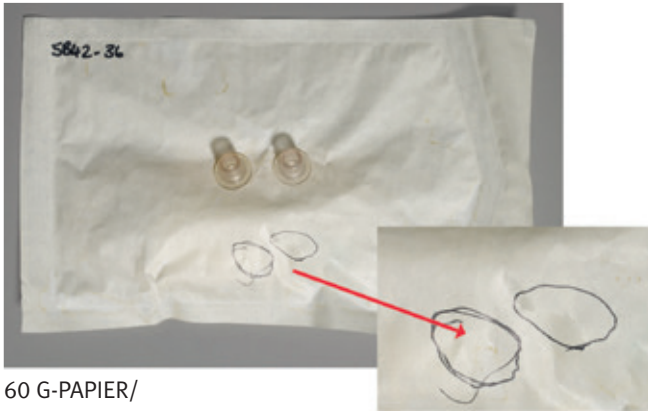
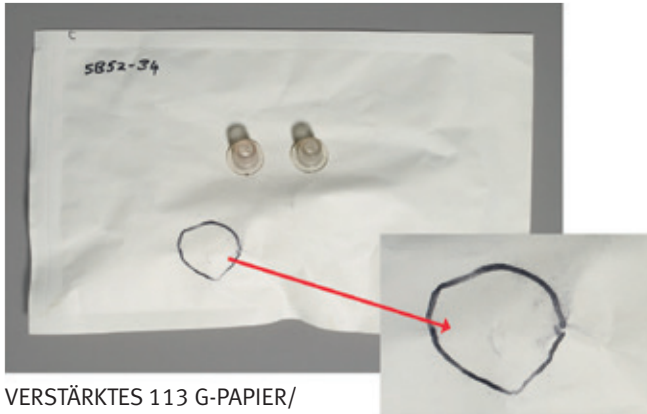
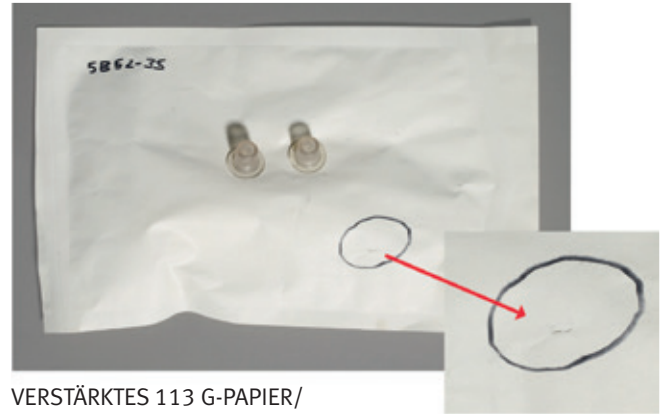


Abbildung 15. Drei Beutel mit 60 g-Papier/11 g-Gitterlackbeschichtung wiesen Integritätsmängel auf.

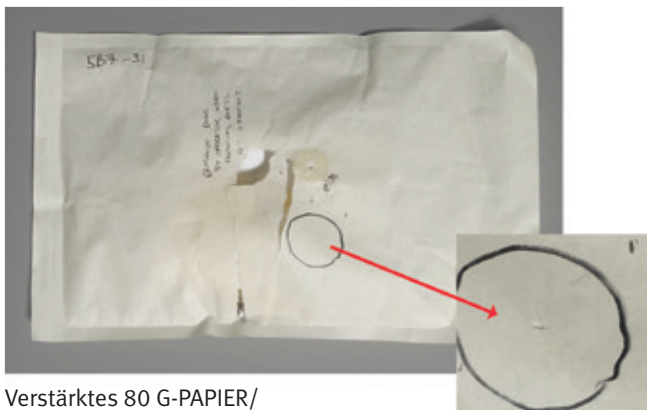


VERSTÄRKTES 113 G-PAPIER/  
13 G-VOLLFLÄCHENBESCHICHTUNG



VERSTÄRKTES 113 G-PAPIER/  
13 G-VOLLFLÄCHENBESCHICHTUNG

Abbildung 16. Zwei Beutel mit verstärktem 113 g-Papier/13 g-Vollflächenbeschichtung wiesen Integritätsmängel auf.



Verstärktes 80 G-PAPIER/  
3 G-VOLLFLÄCHENBESCHICHTUNG

Abbildung 17. Ein Beutel mit verstärktem 80 g-Papier/3 g-Vollflächenbeschichtung wies einen Integritätsmangel auf (siehe Pfeil in Kreismarkierung). Die andere sichtbare Beschädigung in der Mitte des Beutels ist bei der Handhabung der Probe im Anschluss an das Blasenprüfverfahren entstanden.

Zur ausführlicheren Untersuchung des Risikos von Integritätsverlust bei der Handhabung, Lagerung und beim Transport könnte eine weitere Studie durchgeführt werden, die sich mit der Prüfung der Keimdichtigkeit von Beuteln befasst, an denen eine Transportprüfung durchgeführt wurde. Aufgrund der limitierten Detektionssensibilität des Blasenprüfverfahrens zur Bestimmung der Integrität, könnte eine Prüfung des Beutelmateriale auf Keimdichtigkeit (z. B. nach ASTM F2638 oder ASTM F1608) Aufschluss darüber geben, ob im Bereich der transportbedingten Knitterfalten ein potenzieller Verlust der Barrierewirkung gegeben ist.

## Schlussfolgerungen

Alle Beutel, die in dieser Studie untersucht wurden, haben die Prüfungen zur Bestimmung der Siegelnahtfestigkeit und der Siegelnahtintegrität im Rahmen der Ausgangsbewertung sowie nach der Sterilisation, Alterung und Transportprüfung bestanden. Bei einigen Beuteln mit medizinischem Papier wurde jedoch eine partielle Siegelnahtablösung festgestellt.

Wesentlich ist, dass bei Beuteln aus drei der fünf verschiedenen Papiersorten ein Integritätsverlust im Anschluss an die Gammastrahlensterilisation, umweltbedingte Konditionierung und Transportprüfung dokumentiert wurde, der auf Durchstöße im Papier zurückzuführen ist.

Die vom unabhängigen, akkreditierten Labor generierten Daten zeigen, dass die Validierung des Designs, einschließlich der Leistungsprüfung der Verpackung (Transporttest), von grundlegender Bedeutung ist, um potenzielle Integritätsmängel zu identifizieren, bevor ein Produkt auf dem Markt vertrieben wird.

Physikalische und klimatische Prüfungen im Zusammenhang mit der Transportprüfung haben gezeigt, dass durchaus Unterschiede hinsichtlich der Leistung der verschiedenen Beutel vorhanden waren. Dies unterstreicht, wie wichtig es ist, ein optimal angepasstes Verpackungsmaterial und Design zu wählen, um eine sichere und konforme Verpackungslösung zu gewährleisten und dadurch das Risiko von Produktrückrufen zu reduzieren.

Die Ergebnisse der Studie zeigen außerdem, dass die Gammastrahlensterilisation optische Auswirkungen auf Beutel mit medizinischem Papier hat und zu Vergilbung und Integritätsmängeln führt.

Die Analyse der Siegelnahtfestigkeit ergab, dass sich die Gammastrahlensterilisation stärker auf die Siegelnahtfestigkeit auswirkt, als die EO-Sterilisation. Diese Tatsache untermauert die Notwendigkeit, sich eingehender mit potenziellen Veränderungen der Siegelnahtfestigkeit nach der Sterilisation oder Alterung zu befassen um sicherzustellen, dass das Sterilbarriersystem seine Integrität und Funktionalität bis zum Zeitpunkt der Anwendung des verpackten Medizinproduktes behält.

Vor dem Hintergrund der sich aus dieser Studie ergebenden Informationen wird klar, dass die Definition einer umfassenden Prüfstrategie von grundlegender Bedeutung ist, um ein sicheres und zuverlässiges Sterilbarriersystem zu gewährleisten, das den einschlägigen Bestimmungen und Normen entspricht. Sterilbarriersysteme sind ein fester Bestandteil steriler Medizinprodukte und folglich ein grundlegendes Element klinischer Verfahren zur Prävention und Kontrolle nosokomialer Infektionen.

## Referenznormen

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(2006)	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(2009)	Standard Test Method for Drop Test of Loaded Containers by Free Fall (Standardprüfverfahren für die Freifallprüfung beladener Container)
ASTM D642-00(2010)	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 F1608-00	Standard Test Method for Microbial Ranking of Porous Packaging Materials (Exposure Chamber Method) (Standardprüfverfahren für die mikrobielle Einstufung von porösen Verpackungsmaterialien (Expositionskammermethode))
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(2004)	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 von Aerosolfiltration zur Messung der Leistung poröser Verpackungsmaterialien als Keimbarriere)
ASTM F88/F88M-09	Standard Test Method for Seal Strength of Flexible Barrier Materials (Standardprüfverfahren zur Bestimmung der Siegelnahtfestigkeit flexibler Barrierematerialien)
DIN EN 868-2:2009	Sterilization wrap – requirements and test methods (Sterilisierverpackung – Anforderungen und Prüfverfahren)
DIN EN 868-5:2009	Appendix D; Packaging materials and systems for medical devices that are to be sterilized (Anhang D; Verpackungen für in der Endverpackung zu sterilisierende Medizinprodukte)
EN ISO 11607-1:2006/2009	Requirements for materials, sterile barrier systems and packaging systems (Anforderungen an Materialien, Sterilbarriersysteme und Verpackungssysteme)
EN ISO 11607-2:2006	Validation requirements for forming, sealing and assembly processes (Validierungsanforderungen an Prozesse der Formgebung, Siegelung und des Zusammenstellens)
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)
Prüfbericht	Medical Packaging Performance Study – Technical study report (Studie zur Leistung medizinischer Verpackungen – Technischer Studienbericht)

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 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 Gebrauches 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)

