

Merkblatt Erläuterungen zur Durchführung von Dosisverteilungs- messungen



Die Durchführung von Dosisverteilungskartierungen dient (neben der mikrobiologischen Festlegung und Wirksamkeitsprüfung der Sterilisationsdosis) der Entwicklung und Validierung der Strahlensterilisation. Ziel ist dabei der Nachweis, dass die erforderliche Sterilisationsdosis erreicht und die maximal zu akzeptierende (= produktunschädliche) Dosis nicht überschritten wird.

Vor der Durchführung einer Dosisverteilungsmessung muss sowohl die erforderliche Sterilisationsdosis als auch die maximal akzeptable Dosis ermittelt und spezifiziert werden. Weiterhin ist die Packanordnung der Produkte innerhalb des Produktkartons und des Bestrahlungsbehälters festzulegen.

Anmerkung: Bei den Spezifikationen und der Packanordnung handelt es sich um QM-Dokumente, die dem Dokumenten- und Changemanagement im Rahmen des QM-Systems des Auftraggebers unterliegen.

Die Anforderungen und Vorgehensweisen sind in unterschiedlichen ISO-/ASTM-/und AAMI-Standards beschrieben. Die drei wichtigsten sind unseres Erachtens die ISO 11137-1, ISO 11137-3 und AAMI TIR29, sowie für Arzneimittel der EU-GMP Leitfaden, Annex 12.

Vor den weiteren Ausführungen seien an dieser Stelle einige Definitionen gegeben, um die nachfolgenden Ausführungen etwas verständlicher zu machen.

Produktspezifikation Ist gegeben durch die Dosisgrenzwerte (Sterilisationsdosis und maximal akzeptable Dosis).

Beim Dose Mapping wird überprüft, ob alle Messwerte an allen Stellen des Bestrahlungsgebundes die Produktspezifikation erfüllen.

DUR
Dosishomogenitätsverhältnis Das relative Dosisfenster ist der Quotient aus der innerhalb einer Bestrahlungseinheit auftretenden Maximal- und Minimaldosis ($=D_{max}/D_{min}$). Im Gegensatz zum absoluten Dosisfenster ist dieser Quotient charakteristisch für eine definierte Packanordnung und unabhängig von der Höhe der absorbierten Dosiswerte (bzw. der Bestrahlungsdauer).

Dosisfenster Das absolute Dosisfenster gibt den Bereich von minimaler bis maximaler Dosis an, der in einer Bestrahlungseinheit an verschiedenen Stellen innerhalb des Gebundes bei vorgegebener Bestrahlungsdauer auftreten kann.

Sterilisationsdosis
 D_{ster} Mindestdosis, die an allen Stellen einer Bestrahlungseinheit mindestens erreicht werden muss, um das Erreichen von Sterilität sicherzustellen

Maximal akzeptable Dosis $D_{max,acc}$ Die höchste Dosis, mit der ein Produkt bestrahlt werden kann, ohne über die vorgesehene Lebensdauer hinweg Integritäts- oder Funktionseinbußen zu erleiden.

D_{min} Unter **Minimaldosis** oder absorbiertester Mindestdosis versteht man die an einem definierten Bestrahlungsgebunde auftretende niedrigste Strahlendosis. Die Mindestdosis darf nicht niedriger sein als die Sterilisationsdosis.

D_{max} Unter **Maximaldosis** oder absorbiertester Maximaldosis versteht man die an einem definierten Bestrahlungsgebunde auftretende höchste Strahlendosis. Die Maximaldosis darf nicht höher sein als die maximal akzeptable Dosis.

Referenzdosis
 D_{mon} Die während der Routinebestrahlung an einer definierten Stelle des Bestrahlungsgebundes gemessene Dosis, die in einer proportionalen Beziehung zur Sterilisationsdosis und zur maximal zu akzeptierenden Dosis steht.

AF_{min}
 AF_{max} **Adjustment factors / Dosisquotienten:** Die im Routinemesspunkt gemessene Dosis steht in einem proportionalen Verhältnis sowohl zu der für die spezifische Packanordnung ermittelten Minimaldosis, als auch zu der entsprechenden Maximaldosis.

$$AF_{min}=D_{min}/D_{mon}$$

$$AF_{max}=D_{max}/D_{mon}$$

$(AF_{min})_{corr}$ $(AF_{max})_{corr}$ **Corrected adjustment factors / korrigierte Dosisquotienten:** Um die Messunsicherheit zu berücksichtigen, müssen die ermittelten Dosisquotienten um den Betrag der zweifachen Standardabweichung ($k=2$) aus mindestens drei Messungen korrigiert werden.

$$(AF_{min})_{corr}= \text{Mean}(AF_{min})-2*sd(AF_{min});$$

$$(AF_{max})_{corr}= \text{Mean}(AF_{max})+2*sd(AF_{max})$$

Merkblatt Erläuterungen zur Durchführung von Dosisverteilungs- messungen



Prozessspezifikation

D_{target}^{lower}
 D_{target}^{upper}

Zieldosisbereich für den Routinemesspunkt, bei dem davon ausgegangen werden kann, dass der Bestrahlungsprozess unter statistischer Kontrolle ist und zuverlässige Ergebnisse liefert.

Unter Berücksichtigung der Messunsicherheit wird über die korrigierten Dosisquotienten und die Produktspezifikation die Prozessspezifikation ermittelt, die den anzustrebenden Dosisbereich (target dose range) im Routinemesspunkt bestimmt.

$$D_{target}^{lower} = D_{ster}/(AF_{min})_{corr} \qquad D_{target}^{upper} = D_{max,acc}/(AF_{max})_{corr}$$

Freigabespezifikation

D_{mon}^{ster}
 $D_{mon}^{max,acc}$

Akzeptanzbereich für den Routinemesspunkt, bei dem sichergestellt ist, dass das Einzelergebnis innerhalb der Produktspezifikation liegt. Dieser Bereich lässt keine Aussage zur Zuverlässigkeit des Bestrahlungsprozesses zu.

Dazu werden die Sterilisationsdosis und die maximal zulässige Dosis ohne Berücksichtigung der Messunsicherheit unter Verwendung der Mittelwerte der Dosisquotienten auf den Routinemesspunkt umgerechnet

$$D_{mon}^{ster} = D_{ster}/AF_{min}; \qquad D_{mon}^{max,acc} = D_{max,acc}/AF_{max}$$

Routinemesspunkt (RMP)

Bezeichnet die Stelle innerhalb des Bestrahlungsgebindes, an der die Referenzdosis gemessen wird.

Coverage Faktor k

Es handelt sich um einen Multiplikator der Standardabweichung, der das Vertrauensniveau einer Messung bestimmt. Es gelten folgende Beziehungen:

Coverage factor	Einseitiges Vertrauensniveau	Zweiseitiges Vertrauensniveau
k=1	ca. 84%	ca. 68%
k=2	ca. 98%	ca. 95%
k=3	ca. 99,5%	ca. 99%

Gemäß ISO 11137-3 (D.3) geht man bei der Berechnung der Verfahrensgrenzwerte von einem jeweils einseitigen Vertrauensniveau aus, da die Anforderung in der Einhaltung der Grenzwerte und nicht in deren Unter- bzw. Überschreitung liegt.

Packanordnung

Der Erfolg der Strahlensterilisation ist davon abhängig, dass die Strahlen die zu sterilisierenden Produkte tatsächlich erreichen. In der Tat wird die Gammastrahlung beim Durchgang durch Materie abgeschwächt. Diese Abschwächung ist umso stärker ausgeprägt, je dichter die zu durchstrahlende Materie ist, d.h., je höher deren spezifisches Gewicht ist. Ein (teilweise) mit Luft gefüllter Bestrahlungskarton weist demnach nur eine geringe Schwächung der Strahlung auf, während ein z.B. dicht mit Metallteilen gefüllter Karton einen großen Teil der auftreffenden Strahlung absorbiert.

Dies führt dazu, dass Bestrahlungseinheiten mit niedriger Packungsdichte im Allgemeinen höhere Bestrahlungsdosen erhalten, als Einheiten mit hoher Packungsdichte. Außerdem zeigen Produkte mit hoher Packungsdichte ein größeres Dosisfenster als Produkte mit niedriger Packungsdichte.

In unserer kontinuierlich arbeitenden Bestrahlungsanlage, in der immer in wechselnden Konfigurationen 2 Bestrahlungseinheiten hintereinander im Strahlengang stehen, hat dies zudem weitere Auswirkungen. Produkte mit einer geringen Packungsdichte lassen einen vergleichsweise hohen Strahlungsanteil auf die dahinterstehenden Einheiten durchdringen, während Einheiten mit hoher Packungsdichte nur geringe Strahlungsmengen auf die dahinterstehenden Einheiten durchlassen. Dies mag zwar auf den ersten Blick für Ihre eigenen Produkte von untergeordneter Bedeutung sein, führt aber in der Summe dazu, dass die Prozessfähigkeit des Verfahrens leidet, weil sich die Streubreite der Messergebnisse erhöht.

Dies vorausgeschickt, möchten wir Ihnen folgende Hinweise für die Erstellung der Packanordnung an die Hand geben:

Merkblatt Erläuterungen zur Durchführung von Dosisverteilungs- messungen



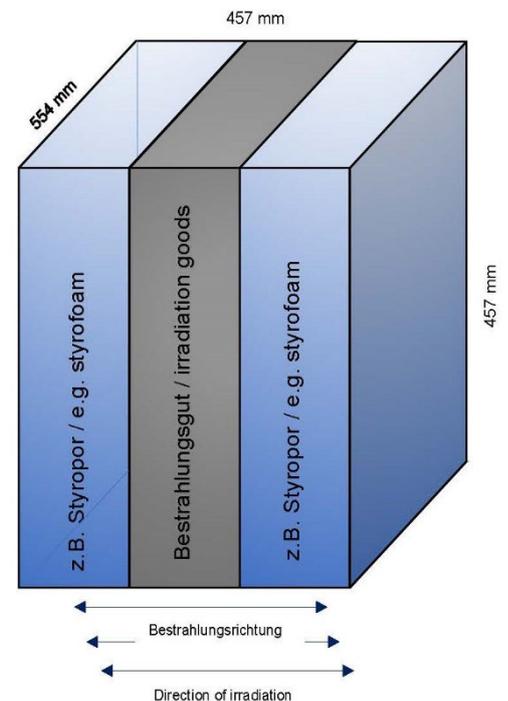
Wie oben ausgeführt, bewirkt eine hohe Packungsdichte niedrigere Bestrahlungsdosen. Im Regelfall sollte die Packungsdichte der Kartons deshalb auf einen Wert von $0,20 \text{ g/cm}^3$ begrenzt werden¹.

An dieser Stelle sei auch darauf hingewiesen, dass die Packungsdichte nicht einfach mit dem Kartongewicht korreliert. Entscheidend ist vielmehr, dass sich das Gewicht gleichförmig über das Volumen des Kartons verteilt. Leerbereiche innerhalb des Kartons sollen vermieden werden. Wenn sich Leerbereiche nicht vermeiden lassen (z.B. weil die Masse der Produktverpackungen eine gleichmäßige Befüllung nicht zulassen oder weil nicht genügend Produkte zur Verfügung stehen) sollen diese möglichst mit Dummy-Material gleicher oder zumindest ähnlicher Dichte aufgefüllt werden.

Bei Produkten mit hoher Dichte kann als Füllmaterial vorzugsweise Styropor oder Styrodur (anstelle von Material mit gleicher Dichte) verwendet werden. Eine senkrechte Anordnung des Füllmaterials entlang beider Längsseiten der Bestrahlungskartons (und damit senkrecht zur Bestrahlungsrichtung) ist dringend vorzuziehen, weil diese Anordnung in der Regel zu kleineren Dosisfenstern führt (siehe nebenstehende Abbildung eines Standardkartons).

Grundsätzlich ungeeignet für das Dose Mapping bzw. für die Festlegung der Bestrahlungsgrenzwerte sind einzelne oder unvollständig gefüllte Bestrahlungskartons, wenngleich die Norm fordert, dass auch solche Situationen mit den ermittelten Grenzwerten abzugleichen sind.

Vor diesem Hintergrund möchten wir darauf hinweisen, dass wir künftig keine Dosisverteilungsstudien mehr durchführen, wenn uns die zugrundeliegende Packanordnung (nebst deren Bruttogewicht) nicht vorliegt. Dies ist einmal den Normvorgaben geschuldet, zum anderen aber auch der Tatsache, dass fehlende Packanordnungen häufig zu Misserfolgen beim Dose Mapping und zu unnötigen Rückfragen führen.



Bearbeitungsklassen

Die einschlägigen Normen lassen die Bildung von Bearbeitungsklassen zu. Dabei handelt es sich um Gruppen unterschiedlicher Produkte, die gemeinsam sterilisiert werden können. Basis solcher Bearbeitungsklassen ist meist eine vergleichbare (homogene) Packungsdichte der Bestrahlungskartons. Entsprechende Dose-Mapping-Studien müssen sicherstellen, dass alle zu einer Bearbeitungsklasse gehörenden Produkte mit der gleichen Taktzeit (=Bestrahlungsdauer) und innerhalb eines gemeinsamen Zieldosisfensters für den Routinemesspunkt erfolgreich sterilisiert werden können.

In der Regel werden dazu die Produkte mit der geringsten Packungsdichte und die Produkte mit der höchsten Packungsdichte im Dose Mapping je dreimal mit vollständig und homogen gefüllten Bestrahlungseinheiten geprüft.

Wir empfehlen dringend, die Bereiche der Packungsdichte nicht zu weit zusetzen, da dies in aller Regel zu sehr engen Zieldosisgrenzwerten für das RMP-Dosisfenster führt, das dann häufig nicht eingehalten werden kann.

Validierung / Basisvalidierung:

Für eine erfolgreiche Validierung der Packanordnung und eine zuverlässige Sterilisation sind im Rahmen der Dosisverteilungsmessungen zwei Punkte entscheidend (siehe dazu auch Abbildung 1):

- Die Festlegung eines Zieldosisbereichs für den Routinemesspunkt
- Eine Aussage dazu, ob bzw. mit welcher Zuverlässigkeit dieses Dosisfenster im Routinebetrieb eingehalten werden kann.

¹ Zur Orientierung: die Dichte von $0,2 \text{ g/cm}^3$ entspricht einem maximalen Kartongewicht von 22 kg. Ob mit dieser Dichte dann tatsächlich die erforderliche Mindestdosis (=Sterilisationsdosis) erreicht werden kann, muss das Dose Mapping zeigen. Im Zweifelsfall empfehlen wir, eine geringere Dichte einzuhalten.

Merkblatt Erläuterungen zur Durchführung von Dosisverteilungs- messungen



Die Festlegung eines Zieldosisfensters für den Routinemesspunkt

Die Auswertung der Dosisverteilungsmessungen erfolgt gemäß dem Beispiel im Annex A.4 von AAMI TIR29. Allerdings werden die dort definierten Adjustmentfaktoren AF_{\min} und AF_{\max} in Form ihrer Kehrwerte berechnet und in den Folgeberechnungen entsprechend berücksichtigt². Gemäß dieser Norm sind zwingend 3 Bestrahlungseinheiten zu prüfen, die in der Regel an unterschiedlichen Tagen bestrahlt werden sollen. Unter Berücksichtigung der Messunsicherheit werden aus diesen 3 Messreihen auf der Basis von $k=2$ die Zieldosiswerte $D_{\text{target}}^{\text{lower}}$ und $D_{\text{target}}^{\text{upper}}$ berechnet, die der jeweiligen Sterilisationsdosis bzw. der maximal zu akzeptierenden Dosis (z.B. 25-50 kGy) entsprechen.

Wenn bei der Routinebestrahlung die Referenzdosis innerhalb des so ermittelten Sollbereichs liegt, kann mit ca. 98%iger Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass die Dosisgrenzwerte (z.B. 25-50 kGy) eingehalten werden.

Zuverlässigkeit der Einhaltung des ermittelten Dosisfenster

Entscheidend für die Zuverlässigkeit des Prozesses ist, ob die Referenzdosis unter Berücksichtigung ihrer Messunsicherheit in den ermittelten Sollbereich des Zieldosisbereichs fällt. Um dies zu prüfen wird die erweiterte Messunsicherheit der Routine- oder Referenzdosis ermittelt.

Im Idealfall sollte der Streubereich (Mittelwert $\pm k \cdot sd$) der Referenzdosis ohne Überschneidungen innerhalb des durch das RMP-Dosisfenster definierten Sollbereichs liegen. Ist dies nicht der Fall, muss bei den Routinebestrahlungen mit einem höheren Anteil an Referenzdosiswerten gerechnet werden, die außerhalb des RMP-Dosisfensters liegen.

Nach den einschlägigen Normen soll die erweiterte Messunsicherheit auf der Basis von $k=2$, also mit der doppelten Standardabweichung berücksichtigt werden, was einer Wahrscheinlichkeit von ca. 95% entspricht. Gegebenenfalls führen wir die Bewertung auch auf der Basis eines Coverage Faktors von $k=3$ durch, was dann einer Wahrscheinlichkeit von 99% entspricht.

Revalidierung:

Während die PQ einmalig mit mindestens drei Bestrahlungseinheiten durchzuführen ist, gibt es keine normative Vorgabe für die Durchführung von Revalidierungen. Lediglich wenn sich die Bestrahlungsanlage oder das Produkt derart verändert haben, dass sich die Dosisverteilung verändert hat, ist die Durchführung einer neuen Validierung notwendig. Dennoch bieten wir an, an einer Bestrahlungseinheit eine Revalidierung durchzuführen, um sicherzustellen dass der produktspezifische Bestrahlungsprozess nach wie vor innerhalb der ermittelten Grenzen verläuft. Die Bewertung erfolgt dementsprechend gegen das in der Basisvalidierung ermittelte RMP-Dosisfenster.

Weiterhin werden wir der besseren Übersichtlichkeit halber künftig in den Dose Mapping Berichten die Validierungshistorie in Form einer Referenz auf die Basisvalidierung und der vorangegangenen Revalidierung ausweisen

Einzelchargenmessung

Sofern keine Basisvalidierung vorliegt und weniger als drei Bestrahlungseinheiten für das Dose Mapping verfügbar sind, werden wir die Auswertung wie bei der Revalidierung vornehmen, wobei die ermittelten Parameter jedoch nicht auf weitere Bestrahlungschargen übertragbar sind. Eine normkonforme Auswertung ist in diesem Fall nicht möglich. Unter Umständen besteht allerdings die Möglichkeit, drei zu verschiedenen (nicht zu weit zurückliegenden) Zeitpunkten durchgeführte Dosisverteilungsmessungen nachträglich zu einer Basisvalidierung zusammenzufassen.

² Dieses Vorgehen entspricht im Wesentlichen auch der Vorgehensweise nach ISO 11137-3.

Merkblatt Erläuterungen zur Durchführung von Dosisverteilungs- messungen

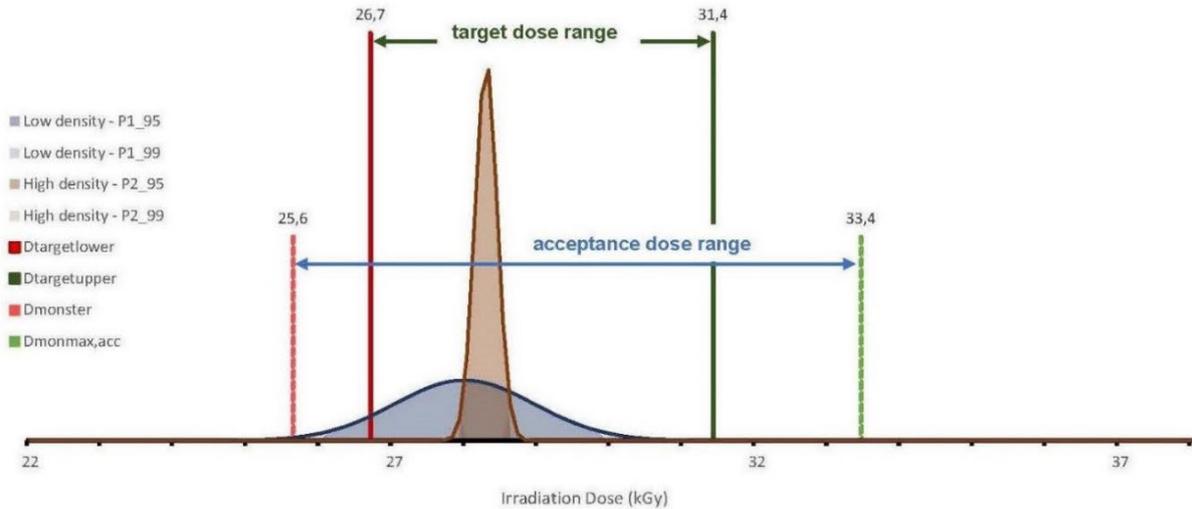


Um eine reibungslose Abwicklung der Dosisverteilungskartierungen zu ermöglichen, bitten wir in Zukunft bei jedem entsprechenden Auftrag um folgende Angaben:

1. Die Angabe der Berichtsnummer der zugrunde liegenden Basisvalidierung (diese finden Sie rechts oben auf jeder Seite des Dose Mapping Berichts);
Alternativ den Hinweis, dass keine Basisvalidierung vorliegt.
2. Die Prozessnummer aus der freigegebenen Herstellvorschrift (soweit bereits vorhanden)
3. Falls Sie die Absicht haben, mehrere Einzelchargenvalidierungen zu einem späteren Zeitpunkt zu einer Basisvalidierung zusammenzufassen: die Angabe der Berichtsnummern aller bisher bereits erstellten Einzelchargenvalidierungsberichte
4. Die Referenz zur geprüften Packanordnung (einschließlich Revisionsstand);
5. bei Basisvalidierungen die Vorlage der Packanordnung (und deren ermitteltes Bruttogewicht)

Wir hoffen, mit diesen Ausführungen zu einem besseren Verständnis der Dose Mapping-Berichte beitragen zu können.

Merkblatt Erläuterungen zur Durchführung von Dosisverteilungs- messungen



The figure shows the process and release specifications in relation to the statistical distribution of the measured dose at the routine monitoring position. The correlations and derivations of the different values are shown below:

Legend

Symbol	Product specification	Definition
D_{ster}	Product specification	Sterilization dose: lower limit of the product specification
$D_{max,acc}$		Maximum acceptable dose: upper limit of the product specification
D_{min}	Minimum dose	(absorbed) minimum dose means the lowest radiation dose occurring at a defined irradiation container. The minimum dose must not be lower than the sterilization dose.
D_{max}	Maximum Dose	(absorbed) maximum dose means the highest radiation dose occurring at a defined irradiation container. The maximum doses must not be higher than the maximum acceptable dose.
DUR	$= D_{max} / D_{min}$	Dose uniformity ratio: the relative dose window is characteristic for a specified packaging configuration
D_{mon}	REF or RMP	Reference dose or routine monitoring dose (measured at routine monitoring position)
AF_{min}	$= D_{min} / D_{mon}$	Adjustment factors: The dose measured at the routine monitoring position is proportionally correlated to both the minimum dose and the maximum dose To account for measurement uncertainty, the adjustment factors (mean values) must be corrected by the amount of two times the standard deviation ($k=2$) from at least three measurements
AF_{max}	$= D_{max} / D_{mon}$	
$(AF_{min})_{corr}$	$= \text{mean}(AF_{min}) - k \cdot \text{sd}(AF_{min})$	
$(AF_{max})_{corr}$	$= \text{mean}(AF_{max}) + k \cdot \text{sd}(AF_{max})$	
D_{mon}^{ster}	$= D_{ster} / \text{mean}(AF_{min})$	Acceptance dose range; release specification: Assuming a controlled process, release limits for routine irradiation can be determined from the measured minimum and maximum doses by converting the product specifications to the routine monitoring position.
$D_{mon}^{max,acc}$	$= D_{max,acc} / \text{mean}(AF_{max})$	
D_{target}^{lower}	$= D_{ster} / (AF_{min})_{corr}$	Target dose range; process specification: The corrected adjustment factors and the product specifications are used to determine process specifications, which determine the target dose range at the routine monitoring position.
D_{target}^{upper}	$= D_{max,acc} / (AF_{max})_{corr}$	

Abbildung 1 nebst Legende zeigt die Zusammenhänge die Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Spezifikationen (Produktspezifikation, Prozessspezifikation und Freigabespezifikation) und deren Relation zur statistischen Verteilung der Referenzdosiswerte (D_{mon}) am Beispiel von zwei unterschiedlichen Packungsdichten einer geplanten Bearbeitungsklasse.