E DIN EN ISO 10993-7:2024-08 (D/E)

Erscheinungsdatum: 2024-07-19

Biologische Beurteilung von Medizinprodukten - Teil 7: Ethylenoxid-Sterilisationsrückstände (ISO/DIS 10993-7:2024); Deutsche und Englische Fassung prEN ISO 10993-7:2024

Biological evaluation of medical devices - Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals (ISO/DIS 10993-7:2024); German and English version prEN ISO 10993-7:2024

Inhalt

Seite

Europäisches Vorwort ... 12

Anhang ZA (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen der abzudeckenden Verordnung (EU) 2017/745 ... 13

Vorwort ... 17

Einleitung ... 18

1 Anwendungsbereich ... 20

2 Normative Verweisungen ... 20

3 Begriffe ... 20

4 Anforderungen ... 25
4.1 Allgemeines ... 25
4.2 Einteilung der Produkte in Kategorien ... 26
4.3 Zulässige Grenzwerte ... 26
4.3.1 Allgemeines ... 26
4.3.2 Produkte mit kurzzeitigem Kontakt ... 27
4.3.3 Produkte mit längerem Kontakt ... 28
4.3.4 Produkte mit Langzeitkontakt ... 29
4.3.5 Sonderfälle ... 31
4.3.6 Tolerierbare Kontaktdosis ... 32
4.4 Bestimmung von Restgehalten an EO und ECH ... 33
4.4.1 Verfahren ... 33
4.4.2 Validierung des Prüfverfahrens ... 33
4.4.3 Probenahme von Produkten ... 33
4.4.4 Produktextraktion ... 34
4.4.5 Systeme mit mehreren Produkten ... 34

5 Freigabe von Produkten ... 34
5.1 Allgemeines ... 34
5.2 Chargenfreigabe von Produkten ... 35
5.3 Freigabe von Produkten bei festgelegter Mindestbelüftungsdauer ... 35
5.4 Produktfreigabe unter Verwendung von Dissipationskurven der Rückstände ... 35

6 Aufnahme von Produkten in eine Familie mit etablierter Belüftung ... 36

7 Requalifizierung ... 36

Anhang A (informativ) Anleitung für die Anwendung dieses Dokuments zur Bestimmung von EO- und ECH-Rückständen in Medizinprodukten ... 38
A.1 Hintergrund ... 38
A.2 Anleitung ... 39

A.3 Bestimmung der EO- und ECH-Rückstände ... 42
A.3.1 Handhabung der Proben ... 42
A.3.2 Extraktionsverfahren ... 43
A.4 Gruppierung von Produkten ... 46
A.5 Dem ungünstigsten Fall entsprechendes Produkt ... 47
A.6 Aufnahme von Produkten in eine Familie mit etablierter Belüftung ... 47
A.7 Systeme mit mehreren Produkten (Kits und Schalen) und Produkt-Kits ... 47
A.8 Risikobeurteilung ... 47
A.9 Analyse und Interpretation der Daten ... 48
A.9.1 Berechnung der extrahierten Rückstandsmenge ... 48
A.9.2 Berechnung der durchschnittlichen abgegebenen Dosis, M_{add} ... 49

Anhang B (informativ) Faktoren, die die Restgehalte im Produkt beeinflussen ... 50
B.1 Überlegungen zum Sterilisationsverfahren ... 50
B.1.1 Allgemeiner Überblick ... 50
B.1.2 Materialzusammensetzung ... 50
B.1.3 Verpackung ... 50
B.1.4 Sterilisationszyklus mit Ethylenoxid ... 51
B.1.5 Belüftung ... 51
B.1.6 Überlegungen zum Ort der Belüftung ... 51
B.1.7 Beladungskonfiguration ... 51
B.1.8 Wiederholte Sterilisation ... 52
B.1.9 Mehrere Verfahren oder Ausrüstungen ... 52

Anhang C (informativ) Begründung für die Vorkehrungen in diesem Dokument ... 53
C.1 Allgemeines ... 53
C.2 Begründung für Sonderfälle ... 53
C.2.1 Allgemeines ... 53
C.2.2 Intraokuläre Produkte ... 54
C.2.3 Blutzellseparatoren, die bei der Blutabnahme von Spendern oder Patienten verwendet werden ... 54
C.2.4 Blutoxygenatoren und Blutbehälter ... 54
C.2.5 In Herz-Lungen-Bypass-Operationen verwendete Produkte ... 55
C.2.6 Extrakorporale Produkte für die Blutreinigung ... 56
C.2.7 Andere Produkte für die Blutreinigung ... 56
C.2.8 Abdecktücher und ähnliche Produkte ... 57
C.3 Begründung für die toxikologische Risikobeurteilung ... 58
C.4 Begründung für Körpermassen bei anderen demographischen Patientengruppen ... 58
C.5 Nicht absorbierende Materialien ... 58

Anhang D (informativ) Festlegung der zulässigen Grenzwerte für EO ... 60
D.1 Allgemeines ... 60
D.2 Verfahren ... 60
D.2.1 Allgemeines ... 60
D.2.2 Bei der Ableitung von Grenzwerten angewendete Gleichungen ... 61
D.2.3 Extrapolation der Dosis von einem Wirkungspfad auf den anderen ... 62
D.2.4 Ansatz zur Beurteilung des Nichtvorliegens eines Krebsrisikos ... 63
D.2.5 Ansatz zur Beurteilung des Krebsrisikos ... 63
D.2.6 Bei der Ableitung von TI-Werten für EO nicht berücksichtigte Wirkungen ... 63
D.3 TI-Werte für EO für nicht karzinogene Endpunkte ... 63
D.3.1 Überblick ... 63
D.3.2 Auswahl von kritischen Studien ... 63
D.3.3 Auswahl der Unsicherheitsfaktoren für nicht karzinogene Wirkungen ... 64
D.3.4 Ableitung von TI-Werten für EO für nicht karzinogene Endpunkte ... 72
D.4 TI-Werte für EO für Karzinogenität ... 72
D.4.1 Allgemeiner Überblick ... 72
D.4.2 Dosis-Reaktions-Modellierung von Humandaten ... 72
D.4.3 TI-Werte für Karzinogenität ... 76
D.5 Berechnung der tolerierbaren Exposition (TE) und zulässigen Grenzwerte (AL) ... 76

D.5.1 Tolerierbare Exposition (TE) ... 76
D.5.2 TE für kurzzeitigen Kontakt ... 76
D.5.3 AL für kurzzeitigen Kontakt ... 76
D.5.4 TE für längeren Kontakt ... 77
D.5.5 AL für längeren Kontakt ... 77
D.5.6 TE für Langzeitkontakt ... 77
D.5.7 AL für Langzeitkontakt ... 77
D.5.8 Berechnung der tolerierbaren Kontaktdosis (TCL) ... 79

Anhang E (informativ) Festlegung der zulässigen Grenzwerte für ECH ... 83
E.1 Allgemeines ... 83
E.2 Einleitung ... 83
E.3 Verfahren ... 84
E.3.1 Überblick ... 84
E.3.2 Extrapolation der Dosis von einem Wirkungspfad auf den anderen ... 84
E.3.3 Ansatz zur Beurteilung des Nichtvorliegens eines Krebsrisikos ... 84
E.3.4 Ansatz zur Beurteilung des Krebsrisikos ... 84
E.3.5 Bei der Ableitung von TI-Werten für ECH nicht berücksichtigte Wirkungen ... 84
E.4 TI-Werte für ECH für nicht karzinogene Endpunkte ... 85
E.4.1 Auswahl der Unsicherheitsfaktoren für nicht karzinogene Wirkungen ... 85
E.4.2 Auswahl von kritischen Studien ... 85
E.5 Berechnung der tolerierbaren Kontaktdosis (TCL) für ECH ... 92

Anhang F (informativ) Ethylenglykol ... 95
F.1 Hintergrund ... 95
F.2 Allgemeine Überlegungen ... 95
F.2.1 Überblick ... 95
F.2.2 Kurzzeitiger Kontakt ... 96
F.2.3 Längerer Kontakt ... 97
F.2.4 Langzeitkontakt ... 98
F.2.5 Tolerierbare Kontaktdosis (TCL) ... 99

Anhang G (normativ) Auswertung von Gaschromatogrammen ... 100
G.1 Allgemeines ... 100
G.2 Hintergrund ... 100
G.3 Symbole ... 100
G.4 Mindestanforderungen ... 101
G.5 Nulllinie des Gaschromatogramms ... 102
G.6 Hilfsmittel ... 102

Anhang H (informativ) Gaschromatographische Bestimmung von EO und ECH ... 104
H.1 Chromatographische Verfahren ... 104
H.1.1 Herstellung von Standards ... 104
H.1.2 Allgemeines ... 104
H.2 Kriterien für die Validierung von gaschromatographischen Verfahren ... 105
H.2.1 Allgemeiner Überblick ... 105
H.2.2 Genauigkeit ... 105
H.2.3 Präzision ... 106
H.2.4 Linearität ... 107
H.2.5 Nachweisgrenze des Verfahrens (MDL, en: method detection limit) ... 107
H.2.6 Bestimmungsgrenze (QL, en: quantitation limit) ... 107

Anhang I (informativ) Herstellung von EO- und ECH-Standards ... 109
I.1 Herstellung von EO-Standards ... 109
I.1.1 Sammeln von EO-Gas ... 109
I.1.2 Verdünnte EO-Standards für Headspace-Verfahren ... 110
I.1.3 Verdünnte EO-Standards für Lösemittelverfahren ... 111
I.2 Herstellung von ECH-Standards ... 112
I.3 Analysenverfahren ... 112
I.3.1 Stabilität von EO in Lösung ... 112

I.3.2 Stabilität von ECH in Lösung ... 113
I.3.3 Linearität der Standardkurve ... 113

Anhang J (informativ) Verfahren zur Messung von Ethylenoxid- und Ethylenchlorhydrinrückständen ... 114
J.1 Ergebnisse von Ringversuchen ... 114
J.1.1 EO-Verfahren ... 114
J.1.2 ECH-Verfahren ... 115
J.2 Geräte und Reagenzien ... 115
J.2.1 Geräte ... 115
J.2.2 Reagenzien ... 116
J.3 Herstellung der Standards ... 117
J.3.1 Herstellung der Ethylenoxid-Standards ... 117
J.3.2 Herstellung der Ethylenchlorhydrin-Standards ... 117
J.3.3 Herstellung der Propylenoxid(PO)-Standards ... 117
J.4 Produktextraktion ... 117
J.4.1 Allgemeines ... 117
J.4.2 Extraktion zur Simulation der Produktanwendung ... 117
J.4.3 Bestimmung von Ethylenoxid durch erschöpfendes Verfahren mittels thermischer Extraktion (Headspace-Verfahren) ... 118
J.4.4 Erschöpfende Extraktion von Ethylenoxid mit Ethanol mit anschließender Headspace-Analyse des Ethanolextrakts ... 119
J.4.5 Erschöpfende Extraktion von Ethylenoxid mit einem Lösemittel ... 120
J.4.6 Erschöpfende Extraktion von Ethylenoxid mit Ethanol mit anschließender Herstellung des Bromhydrinderivats und gaschromatographischer Bestimmung unter Anwendung eines ECD ... 120
J.4.7 Extraktion von Ethylenchlorhydrin mit Wasser durch simulierte Anwendung ... 122
J.4.8 Erschöpfende Extraktion von Ethylenchlorhydrin mit Wasser ... 122
J.5 Gaschromatographie ... 122
J.5.1 Eignung der GC-Analyse ... 122
J.5.2 Extraktion durch simulierte Anwendung zur Bestimmung von EO oder ECH ... 122
J.5.3 Erschöpfendes Bestimmungsverfahren mittels thermischer Extraktion ... 122
J.5.4 Erschöpfende Extraktion mit Ethanol mit anschließender Headspace-Analyse des Ethanolextrakts ... 123
J.5.5 Erschöpfende Extraktion mit Ethanol mit anschließender Herstellung des Bromhydrinderivats und gaschromatographischer Bestimmung unter Anwendung eines ECD ... 123

Anhang K (informativ) Beispiele für Verfahren zur Freigabe von Produkten ... 124
K.1 Allgemeines ... 124
K.2 Verfahren der Produktfreigabe mit Mindestbelüftung ... 124
K.3 Berechnung des 95-%-Vorhersagewerts ... 125
K.4 Beispiel für tolerierbare Kontaktdosis (TCL) ... 129
K.4.1 Allgemeines ... 129
K.4.2 TCL — Beispiel 1 ... 129
K.4.3 TCL — Beispiel 2 ... 130
K.5 Anwendung von zulässigen Grenzwerten ... 131
K.5.1 Allgemeines ... 131
K.6 Beispiel: Wiederholte Anwendung eines Medizinprodukts mit Langzeitkontakt (jede Woche neues Produkt angewendet) ... 132
K.6.1 Allgemeines ... 132
K.6.2 Berechnungen des zulässigen Grenzwerts (AL) ... 133
K.7 Beispiel — wiederholt angewendeter Katheter (2 neue Produkte alle 3 d über 14 d angewendet) ... 135
K.7.1 Allgemeines ... 135
K.7.2 Berechnungen des AL ... 136
K.8 Beispiel — Cochlearimplantat (Einmalgebrauch) ... 138
K.8.1 Allgemeines ... 138
K.8.2 Berechnungen des zulässigen Grenzwerts (AL) für Cochlearimplantat ... 139

K.9 Beispiel — Insulinpumpensystem 141
K.9.1 Allgemeines 141
K.9.2 Berechnungen des zulässigen Grenzwerts (AL) für Insulin-Einwegartikel 143

Literaturhinweise 146

Bilder

Bild A.1 — Flussdiagramm zur Unterstützung beim Verständnis der bei der Anwendung dieses Dokuments notwendigen Schritte 41

Bild G.1 — Chromatographische Trennung zweier Substanzen 103

Bild G.2 — Asymmetrischer chromatographischer Peak 103

Bild I.1 — Apparatur zur Herstellung von EO-Standards 110

Bild J.1 — Spezielles Headspace-Fläschchen 120

Tabellen

Tabelle ZA.1 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und Anhang I der Verordnung (EU) 2017/745 [Abl. L 117] und zu System- bzw. Prozessanforderungen, einschließlich derjenigen, die sich auf Qualitätsmanagementsysteme, Risikomanagement, Systeme zur Überwachung nach dem Inverkehrbringen, klinische Prüfungen, die klinische Bewertung oder die klinische Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen beziehen 13

Tabelle ZA.2 — Anwendbare Normen, um die Konformitätsvermutung, wie in diesem Anhang ZA beschrieben, zu begründen 16

Tabelle 1 — Voreinstellungswerte für Gleichung (1) und Gleichung (2) 27

Tabelle 2 — Beispiele für zulässige Grenzwerte für kurzzeitigen Kontakt 28

Tabelle 3 — Beispiele für zulässige Grenzwerte für längeren Kontakt bei voraussichtlichem Kontakt von 10 d 29

Tabelle 4 — Beispiele für zulässige Grenzwerte für kurzzeitigen Kontakt in Sonderfällen (mg/Produkt) 32

Tabelle A.1 — Vorgeschlagene Extraktionsbedingungen 44

Tabelle D.1 — Absorbierte EO-Dosis bei Ratten, die verschiedenen Konzentrationen von EO in der Luft ausgesetzt waren 62

Tabelle D.2 — Für die Ableitung von TI für EO bei der Kategorie mit kurzzeitigem/längerem Kontakt verwendete Studien 64

Tabelle D.3 — Unsicherheitsfaktoren für die Ableitung von TI 64

Tabelle D.4 — Wirkung des GSTT1-Polymorphismus auf die Konzentration von Hämoglobinaddukten in „Konjugierer“- und „Nichtkonjugierer“-Bevölkerungen 66

Tabelle D.5 — Abgeschätzte innere Dosis nach der Inhalation von EO ... **70**

Tabelle D.6 — Vergleiche von inneren Dosen von EO bei verschiedenen Spezies [45] ... **70**

Tabelle D.7 — Ableitung von TI-Werten für nicht karzinogene Endpunkte ... **72**

Tabelle D.8 — Äquivalente Dosis in Verbindung mit einem Risiko von 10^{-4} auf der Grundlage von Unit-Risk-Werten im Vergleich zum TI-Wert für Karzinogenität in ISO 10993-7:2008 ... **75**

Tabelle D.9 — Ableitung zulässiger Grenzwerte für EO bei pädiatrischen Patienten ... **78**

Tabelle D.10 — Vergleich von Studien zu Reizwirkungen von EO ... **80**

Tabelle D.11 — Aus Studien zur Reizung durch EO abgeleitete Unsicherheitsfaktoren und Modifikationsfaktoren und die aus diesen Daten abgeleiteten TCL-Werte ... **81**

Tabelle E.1 — Unsicherheitsfaktoren für die Ableitung von TI ... **85**

Tabelle E.2 — Mittlere letale Dosis (LD_{50}) für den zulässigen Grenzwert für ECH bei kurzzeitigem Kontakt ... **86**

Tabelle E.3 — Für die Festlegung des Grenzwerts für ECH bei längerem Kontakt verwendete Daten ... **88**

Tabelle E.4 — Für die Festlegung des Grenzwerts für ECH bei Langzeitkontakt verwendete Daten ... **90**

Tabelle E.5 — Ableitung zulässiger Grenzwerte bei pädiatrischen Patienten ... **91**

Tabelle G.1 — Symbole ... **100**

Tabelle J.1 — Vergleich der laborinternen Schwankungen mit den Schwankungen im Ringversuch ... **114**

Tabelle K.1 — Hypothetische EO-Rückstandswerte ... **125**

Tabelle K.2 — 95-%-Vorhersagewert bei kurzzeitigem Kontakt ... **126**

Tabelle K.3 — 95-%-Vorhersagewert bei längerem Kontakt ... **127**

Tabelle K.4 — 95-%-Vorhersagewert bei Langzeitkontakt ... **127**

Tabelle K.5 — 95-%-Vorhersagewert bei tolerierbarer Kontaktdosis ... **128**

Tabelle K.6 — Beispiel 1 — Berechnungen der TCL für EO ... **129**

Tabelle K.7 — Beispiel 2 — Berechnungen der TCL für ECH ... **130**

Tabelle K.8 — Anzahl der Tage der Kontaktdauer mit dem Medizinprodukt ... **131**