

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 Produkthanwendung	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