DIN EN ISO 10993-7:2026-12 (D)

Biologische Beurteilung von Medizinprodukten - Teil 7: Ethylenoxid-Sterilisationsrückstände (ISO 10993-7:2026); Deutsche Fassung EN ISO 10993-7:2026

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 ... 18

Einleitung ... 20

1 Anwendungsbereich ... 21

2 Normative Verweisungen ... 21

3 Begriffe ... 21

4 Anforderungen ... 26
4.1 Allgemeines ... 26
4.2 Einteilung der Produkte in Kategorien ... 27
4.3 Zulässige Grenzwerte ... 28
4.3.1 Allgemeines ... 28
4.3.2 Produkte mit kurzzeitiger Exposition ... 29
4.3.3 Produkte mit längerer Exposition ... 30
4.3.4 Produkte mit Langzeitexposition ... 31
4.3.5 Sonderfälle ... 33
4.3.6 Tolerierbare Kontaktdosis ... 34
4.4 Bestimmung von EO- und ECH-Rückständen ... 35
4.4.1 Verfahren ... 35
4.4.2 Validierung des Prüfverfahrens ... 35
4.4.3 Probenahme von Produkten ... 35
4.4.4 Verhältnisse von Probe/Extraktionsmittel ... 35
4.4.5 Produktextraktion ... 35
4.4.6 Systeme mit mehreren Produkten ... 36

5 Freigabe von Produkten ... 36
5.1 Allgemeines ... 36
5.2 Chargenfreigabe von Produkten ... 37
5.3 Freigabe von Produkten bei festgelegter Mindestbelüftungsdauer ... 37
5.4 Produktfreigabe unter Verwendung von Abklingkurven der Rückstände ... 37

6 Aufnahme von Produkten in eine etablierte Belüftungsfamilie ... 38

7 Beurteilung von Änderungen ... 38

Anhang A (informativ) Anleitung für die Anwendung dieses Dokuments zur Bestimmung von EO- und ECH-Rückständen in Medizinprodukten ... 40
A.1 Allgemeines ... 40
A.2 Hintergrund ... 40
A.3 Anleitung ... 40
A.4 Bestimmung der EO- und ECH-Rückstände ... 43
A.4.1 Handhabung der Proben ... 43
A.4.2 Extraktionsverfahren ... 45
A.5 Gruppierung von Produkten ... 48

A.6 Dem ungünstigsten Fall entsprechendes Produkt ... 49
A.7 Aufnahme von Produkten in eine Familie mit etablierter Belüftung ... 49
A.8 Systeme mit mehreren Produkten (Kits und Schalen) und Produkt-Kits ... 49
A.9 Risikobeurteilung ... 50
A.10 Analyse und Interpretation der Daten ... 50
A.10.1 Berechnung der extrahierten Rückstandsmenge ... 50
A.10.2 Berechnung der durchschnittlichen abgegebenen Dosis, M_{add} ... 51

Anhang B (informativ) Faktoren, die die Rückstände im Produkt beeinflussen ... 52
B.1 Allgemeines ... 52
B.2 Überlegungen zum Sterilisationsverfahren ... 52
B.2.1 Allgemeiner Überblick ... 52
B.2.2 Materialzusammensetzung ... 52
B.2.3 Verpackung ... 52
B.2.4 Sterilisationszyklus mit Ethylenoxid ... 53
B.2.5 Belüftung ... 53
B.2.6 Überlegungen zum Ort der Belüftung ... 53
B.2.7 Beladungskonfiguration ... 53
B.2.8 Wiederholte Sterilisation ... 54
B.2.9 Mehrere Verfahren oder Ausrüstungen ... 54

Anhang C (informativ) Begründung für die Vorkehrungen in diesem Dokument ... 55
C.1 Allgemeines ... 55
C.2 Begründung für Sonderfälle ... 55
C.2.1 Allgemeines ... 55
C.2.2 Intraokuläre Produkte ... 56
C.2.3 Blutzellseparatoren, die bei der Blutabnahme von Spendern oder Patienten verwendet werden ... 56
C.2.4 Blutoxygenatoren und Blutbehälter ... 57
C.2.5 In Herz-Lungen-Bypass-Operationen, bei extrakorporaler Kohlendioxid-Entfernung (ECCO2R), in kontinuierlichen Nierenersatzverfahren (CRRT) oder beim therapeutischen Plasmaaustausch (TPE) verwendete Produkte ... 58
C.2.6 Extrakorporale Produkte für die Blutreinigung — Hämodialyse ... 59
C.2.7 Andere Produkte für die Blutreinigung ... 60
C.2.8 Abdecktücher und ähnliche Produkte ... 62
C.3 Begründung für die toxikologische Risikobeurteilung ... 62
C.4 Begründung für Körpermassen bei anderen demographischen Patientengruppen ... 62
C.5 Nicht absorbierende Materialien ... 63

Anhang D (informativ) Festlegung der zulässigen Grenzwerte für EO ... 64
D.1 Allgemeines ... 64
D.2 Hintergrund ... 64
D.3 Verfahren ... 65
D.3.1 Allgemeines ... 65
D.3.2 Bei der Ableitung von Grenzwerten angewendete Gleichungen ... 65
D.3.3 Extrapolation der Dosis von einem Wirkungspfad auf den anderen ... 66
D.3.4 Ansatz zur Beurteilung des Nichtvorliegens eines Krebsrisikos ... 67
D.3.5 Ansatz zur Beurteilung des Krebsrisikos ... 67
D.3.6 Bei der Ableitung von TI-Werten für EO nicht berücksichtigte Wirkungen ... 67
D.4 TI-Werte für EO für nicht karzinogene Endpunkte ... 67
D.4.1 Überblick ... 67
D.4.2 Auswahl von kritischen Studien ... 68
D.4.3 Auswahl der Unsicherheitsfaktoren für nicht karzinogene Wirkungen ... 69
D.4.4 Ableitung von TI-Werten für EO für nicht karzinogene Endpunkte ... 75
D.5 TI-Werte für EO für Karzinogenität ... 76
D.5.1 Allgemeiner Überblick ... 76
D.5.2 Dosis-Reaktions-Modellierung von Humandaten ... 76
D.5.3 TI-Wert für Karzinogenität ... 79
D.6 Berechnungen der TE-Werte und ALs ... 79

D.6.1 TE ... 79
D.6.2 TE für kurzzeitige Exposition ... 80
D.6.3 AL für kurzzeitige Exposition ... 80
D.6.4 AL für kurzzeitige Exposition bei besonderen Populationen ... 80
D.6.5 TE für längere Exposition ... 81
D.6.6 AL für längere Exposition ... 81
D.6.7 TE für Langzeitexposition ... 81
D.6.8 AL für Langzeitexposition ... 81
D.6.9 Berechnung der tolerierbaren Kontaktdosis ... 83

Anhang E (informativ) Festlegung der zulässigen Grenzwerte für ECH ... 87
E.1 Allgemeines ... 87
E.2 Hintergrund ... 87
E.3 Verfahren ... 88
E.3.1 Überblick ... 88
E.3.2 Extrapolation der Dosis von einem Wirkungspfad auf den anderen ... 88
E.3.3 Ansatz zur Beurteilung des Nichtvorliegens eines Krebsrisikos ... 88
E.3.4 Ansatz zur Beurteilung des Krebsrisikos ... 88
E.3.5 Bei der Ableitung von TI-Werten für ECH nicht berücksichtigte Wirkungen ... 88
E.4 TI-Werte für ECH für nicht karzinogene Endpunkte ... 88
E.4.1 Auswahl der Unsicherheitsfaktoren für nicht karzinogene Wirkungen ... 88
E.4.2 Auswahl von kritischen Studien ... 89
E.5 Berechnung der tolerierbaren Kontaktdosis für ECH ... 97

Anhang F (informativ) Ethylenglycol ... 99
F.1 Allgemeines ... 99
F.2 Hintergrund ... 99
F.3 Allgemeine Überlegungen ... 99
F.3.1 Überblick ... 99
F.3.2 Kurzzeitige Exposition ... 100
F.3.3 Längere Exposition ... 101
F.3.4 Langzeitexposition ... 102
F.3.5 Tolerierbare Kontaktdosis ... 103

Anhang G (normativ) Auswertung von Gaschromatogrammen ... 104
G.1 Allgemeines ... 104
G.2 Hintergrund ... 104
G.3 Mindestanforderungen ... 104
G.4 Chromatographische Basislinie ... 105
G.5 Hilfsmittel ... 106

Anhang H (informativ) Gaschromatographische Bestimmung von EO und ECH ... 108
H.1 Allgemeines ... 108
H.2 Chromatographische Verfahren ... 108
H.2.1 Herstellung von Standards ... 108
H.2.2 Allgemeines ... 108
H.3 Kriterien für die Validierung von gaschromatographischen Verfahren ... 109
H.3.1 Allgemeiner Überblick ... 109
H.3.2 Genauigkeit ... 109
H.3.3 Präzision ... 110
H.3.4 Linearität ... 111
H.3.5 Nachweisgrenze des Verfahrens ... 111
H.3.6 Bestimmungsgrenze ... 112

Anhang I (informativ) Herstellung von EO- und ECH-Standards ... 113
I.1 Allgemeines ... 113
I.2 Herstellung von EO-Standards ... 113
I.2.1 Allgemeines ... 113
I.2.2 Sammeln von EO-Gas ... 113
I.2.3 Verdünnte EO-Standards für Headspace-Verfahren ... 114

I.2.4 Verdünnte EO-Standards für nicht-wässrige Lösemittelverfahren 115
I.3 Herstellung von ECH-Standards 116
I.4 Analysenverfahren 116
I.4.1 Stabilität von EO in Lösung 116
I.4.2 Stabilität von ECH in Lösung 117
I.4.3 Linearität der Standardkurve 117

Anhang J (informativ) Verfahren zur Messung von Ethylenoxid- und Ethylenchlorhydrinrückständen 118
J.1 Allgemeines 118
J.2 Ergebnisse von Ringversuchen 118
J.2.1 EO-Verfahren 118
J.2.2 ECH-Verfahren 119
J.3 Geräte und Reagenzien 119
J.3.1 Geräte 119
J.3.2 Reagenzien 120
J.4 Herstellung der Standards 121
J.4.1 Herstellung der Ethylenoxid-Standards 121
J.4.2 Herstellung der Ethylenchlorhydrin-Standards 121
J.4.3 Herstellung der Propylenoxid(PO)-Standards 121
J.5 Produktextraktion 121
J.5.1 Allgemeines 121
J.5.2 Extraktion zur Simulation der Produktanwendung 121
J.5.3 Bestimmung von Ethylenoxid durch erschöpfendes Verfahren mittels thermischer Extraktion (Headspace-Verfahren) 122
J.5.4 Erschöpfende Extraktion von Ethylenoxid mit Ethanol mit anschließender Headspace-Gasanalyse des Ethanolextrakts 123
J.5.5 Erschöpfende Extraktion von Ethylenoxid mit einem Lösemittel 124
J.5.6 Erschöpfende Extraktion von Ethylenoxid mit Ethanol mit anschließender Herstellung des Bromhydrinderivats und gaschromatographischer Bestimmung unter Anwendung eines ECD 124
J.5.7 Extraktion von Ethylenchlorhydrin mit Wasser durch simulierte Anwendung 126
J.5.8 Erschöpfende Extraktion von Ethylenchlorhydrin mit Wasser 126
J.6 Gaschromatographie 126
J.6.1 Eignung der GC-Analyse 126
J.6.2 Extraktion durch simulierte Anwendung zur Bestimmung von EO oder ECH 126
J.6.3 Erschöpfendes Bestimmungsverfahren mittels thermischer Extraktion 126
J.6.4 Erschöpfende Extraktion mit Ethanol mit anschließender Headspace-Gasanalyse des Ethanolextrakts 127
J.6.5 Erschöpfende Extraktion mit Ethanol mit anschließender Herstellung des Bromhydrinderivats und gaschromatographischer Bestimmung unter Anwendung eines ECD 127

Anhang K (informativ) Beispiele für Verfahren zur Freigabe von Produkten 128
K.1 Allgemeines 128
K.2 Beispiele für ALs für kurzzeitige Exposition 128
K.3 Beispiele für ALs für längere Exposition bei voraussichtlicher Exposition von 10 d 128
K.4 Beispiele für ALs für kurzzeitige Exposition in Sonderfällen 129
K.5 Verfahren der Produktfreigabe mit Mindestbelüftung 129
K.5.1 Allgemeines 129
K.5.2 Beispiele 130
K.6 Berechnung des 95 %-Vorhersagewerts 130
K.7 Beispiel für tolerierbare Kontaktdosis 134
K.7.1 Allgemeines 134
K.7.2 TCL — Beispiel 1 134
K.7.3 TCL — Beispiel 2 136
K.8 Anwendung von zulässigen Grenzwerten 136
K.9 Beispiel für eine wiederholte Anwendung eines Medizinprodukts mit Langzeitexposition (jede Woche neues Produkt angewendet) 137

K.9.1 Kontext 137
K.9.2 Berechnungen des AL 138
K.10 Beispiel für einen Katheter für wiederholte Anwendung (zwei neue Produkte alle 3 d über 14 d angewendet) 141
K.10.1 Kontext 141
K.10.2 Berechnungen des AL 142
K.10.3 Interpretation der Ergebnisse für längere Exposition 143
K.10.4 Berechnung des AL für Katheter für wiederholte Anwendung mit Langzeitexposition 143
K.11 Beispiel für ein Cochlea-Implantat (Einmalgebrauch) 143
K.11.1 Kontext 143
K.11.2 Berechnungen des AL für ein Cochlea-Implantat 145
K.12 Beispiel für ein Insulinpumpensystem 147
K.12.1 Kontext 147
K.12.2 Berechnungen des AL für Insulin-Einwegartikel 149

Literaturhinweise 152

Bilder

Bild A.1 — Flussdiagramm zur Unterstützung beim Verständnis der bei der Anwendung dieses Dokuments notwendigen Schritte 43

Bild G.1 — Chromatographische Trennung zweier Substanzen 106

Bild G.2 — Asymmetrischer chromatographischer Peak 107

Bild I.1 — Apparatur zur Herstellung von EO-Standards 114

Bild J.1 — Spezielles Headspace-Fläschchen 124

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 — Normative Verweisungen aus Abschnitt 2 dieses Dokuments und ihre entsprechenden europäischen Veröffentlichungen 17

Tabelle ZA.3 — Vorrangige Begriffe der Verordnung (EU) 2017/745 für die Anwendung dieser Europäischen Norm im Rahmen dieser Verordnung 17

Tabelle 1 — Voreingestellte TE- und AL-Werte für Gleichung (1) und Gleichung (2) 29

Tabelle A.1 — Vorgeschlagene Extraktionsbedingungen 46

Tabelle D.1 — Absorbierte EO-Dosis bei Ratten, die verschiedenen Konzentrationen von EO in der Luft ausgesetzt waren 66

Tabelle D.2 — Für die Ableitung von TI für EO bei der Kategorie mit kurzzeitiger oder längerer Exposition verwendete Studien 68

Tabelle D.3 — Unsicherheitsfaktoren für die Ableitung von TI ... 69

Tabelle D.4 — Wirkung des GSTT1-Polymorphismus auf die Konzentration von Hämoglobinaddukten in „Konjugierer"- und „Nichtkonjugierer"-Bevölkerungen ... 71

Tabelle D.5 — Abgeschätzte innere Dosis nach der Inhalation von EO ... 74

Tabelle D.6 — Vergleiche von inneren Dosen von EO bei verschiedenen Spezies [45] ... 74

Tabelle D.7 — Ableitung von TI-Werten für nicht karzinogene Endpunkte ... 75

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/Cor 1:2009 ... 79

Tabelle D.9 — Ableitung zulässiger Grenzwerte für EO bei pädiatrischen Patienten ... 82

Tabelle D.10 — Vergleich von Studien zu Irritationswirkungen von EO ... 84

Tabelle D.11 — Aus Studien zur Irritation durch EO abgeleitete Unsicherheitsfaktoren und Modifikationsfaktoren und die aus diesen Daten abgeleiteten TCL-Werte ... 85

Tabelle E.1 — Unsicherheitsfaktoren für die Ableitung von TI ... 89

Tabelle E.2 — Mediane LD_{50} für den zulässigen Grenzwert für ECH bei kurzzeitiger Exposition ... 90

Tabelle E.3 — Für die Festlegung des Grenzwerts für ECH bei längerer Exposition verwendete Daten ... 92

Tabelle E.4 — Für die Festlegung des Grenzwerts für ECH bei Langzeitexposition verwendete Daten ... 94

Tabelle E.5 — Ableitung eines AL für Langzeitexposition bei pädiatrischen Patienten ... 96

Tabelle J.1 — Vergleich der laborinternen Schwankungen mit den Schwankungen im Ringversuch ... 118

Tabelle K.1 — Beispiele für ALs für kurzzeitige Exposition ... 128

Tabelle K.2 — Beispiele für ALs für längerer Exposition bei voraussichtlicher Exposition von 10 d ... 128

Tabelle K.3 — Beispiele für ALs für kurzzeitige Exposition in Sonderfällen ... 129

Tabelle K.4 — Hypothetische EO-Rückstandswerte ... 131

Tabelle K.5 — 95 %-Vorhersagewert bei kurzzeitiger Exposition ... 131

Tabelle K.6 — 95 %-Vorhersagewert bei längerer Exposition ... 132

Tabelle K.7 — 95 %-Vorhersagewert bei Langzeitexposition ... 133

Tabelle K.8 — 95 %-Vorhersagewert bei tolerierbarer Kontaktdosis ... 133

Tabelle K.9 — Beispiel für die Berechnungen der TCL für EO ... 135

Tabelle K.10 — Beispiel für die Berechnungen der TCL für ECH ... 135

Tabelle K.11 — Expositionsdauer mit dem Medizinprodukt ... 137