DIN EN ISO 10993-18:2023-11 (D)

Biologische Beurteilung von Medizinprodukten - Teil 18: Chemische Charakterisierung von Werkstoffen für Medizinprodukte im Rahmen eines Risikomanagementsystems (ISO 10993-18:2020 + Amd 1:2022); Deutsche Fassung EN ISO 10993-18:2020 + A1:2023

Inhalt

Seite

Europäisches Vorwort ... 10

A1 Europäisches Vorwort der Änderung 1 A1 ... 12

Anhang ZA (informativ) A1 Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen der abzudeckenden Verordnung (EU) 2017/745 A1 ... 13

Vorwort ... 16

A1 Vorwort der Änderung 1 A1 ... 18

Einleitung ... 19

1 Anwendungsbereich ... 20

2 Normative Verweisungen ... 20

3 Begriffe ... 21

4 Symbole und Abkürzungen ... 26

5 Charakterisierungsverfahren ... 27
5.1 Allgemeines ... 27
5.2 Ermittlung der Konfiguration des Medizinprodukts und seiner Werkstoffzusammensetzung ... 31
5.2.1 Allgemeines ... 31
5.2.2 Informationserfassung ... 32
5.2.3 Informationsermittlung ... 33
5.3 Bewertung der Gleichwertigkeit von Werkstoffen/chemischen Gleichwertigkeit mit einem klinisch etablierten Werkstoff oder Medizinprodukt ... 35
5.4 Bewertung der hypothetisch im ungünstigsten Fall möglichen Freisetzung von Chemikalien basierend auf der Exposition gegenüber sämtlichen chemischen Bestandteilen des Medizinprodukts ... 35
5.4.1 Ermittlung der hypothetisch im ungünstigsten Fall möglichen Freisetzung von Chemikalien ... 35
5.4.2 Bewertung der hypothetisch im ungünstigsten Fall möglichen Freisetzung von Chemikalien ... 36
5.5 Ermittlung einer analytischen Beurteilungsschwelle ... 36
5.6 Schätzung der Freisetzung von Chemikalien; Durchführung der Extraktionsuntersuchung ... 36
5.7 Bewertung der geschätzten Freisetzung von Chemikalien (Profil der extrahierbaren Substanzen) ... 40
5.8 Bestimmung der tatsächlichen Freisetzung von Chemikalien; Durchführung der Untersuchung der herauslösbaren Substanzen ... 40
5.9 Bewertung der tatsächlichen Freisetzung von Chemikalien (Profil der herauslösbaren Substanzen) ... 42
5.10 Beenden des Prozesses der chemischen Charakterisierung ... 42

6 Chemische Charakterisierungsparameter und -verfahren ... 42
6.1 Allgemeines ... 42

6.2 Werkstoffzusammensetzung ... 43
6.3 Extrahierbare Substanzen und herauslösbare Substanzen ... 45
6.4 Strukturelle Zusammensetzung oder Konfiguration ... 47
6.5 Analyseverfahren ... 48

7 Angabe der chemischen Charakterisierungsdaten in Berichten ... 49

Anhang A (informativ) Allgemeine Grundsätze der chemischen Charakterisierung ... 51
A.1 Prozess der chemischen Charakterisierung ... 51
A.2 Anwendungen der chemischen Charakterisierung ... 51
A.3 Analytische Beurteilungsschwelle ... 54
A.4 Funktion der chemischen Charakterisierung bei der biologischen Analyse ... 54

Anhang B (informativ) Informationsquellen für die chemische Charakterisierung ... 56
B.1 Allgemeines ... 56
B.2 Vom Werkstofflieferanten bereitzustellende Informationen ... 56
B.3 Chemische Analysen ... 57
B.3.1 Allgemeines ... 57
B.3.2 Unspezifische chemische Analysen, die für die Expositionsbewertung maßgeblich sind ... 57
B.3.3 Qualitative Analyse ... 57
B.3.4 Quantitative Analyse von speziellen toxischen Chemikalien für die Expositionsbewertung ... 58
B.3.5 Qualitative und quantitative Analyseverfahren ... 58
B.4 Nationale und internationale Werkstoff- und/oder Produktnormen ... 58
B.5 Angabe der chemischen Werkstoffbeschreibungen im Bericht ... 59
B.5.1 Generische Bezeichnung des Werkstoffs ... 59
B.5.2 Andere Nomenklaturen und chemische Werkstoffbeschreibungen ... 59
B.6 Angabe von allgemeinen Informationen zur chemischen Beschaffenheit von Werkstoffen ... 59
B.7 Stammdatei für den Werkstoff (Materialstamm) ... 59

Anhang C (informativ) Grundsätze für die Feststellung der biologischen Gleichwertigkeit ... 61
C.1 Allgemeines ... 61
C.2 Grundsätze der biologischen Gleichwertigkeit ... 61
C.3 Prozess der Bestimmung der biologischen Gleichwertigkeit ... 62
C.4 Beispiele für chemische Gleichwertigkeit ... 63

Anhang D (informativ) Grundsätze der Probenextraktion ... 65
D.1 Allgemeines ... 65
D.2 Ansätze zur Ermittlung der die Zusammensetzung betreffenden Aspekte der Konfiguration eines Medizinprodukts oder der Zusammensetzung eines Herstellungswerkstoffs ... 68
D.3 Intensivierte Extraktion zur Abschätzung des Profils der im ungünstigsten Fall extrahierbaren Substanzen eines Medizinprodukts oder Werkstoffs ... 72
D.4 Simulierte oder beschleunigte Extraktionen zur Erstellung eines Profils der extrahierbaren Substanzen für den klinischen Gebrauch ... 74
D.5 Extraktionen, die zwecks Korrelation der chemischen Charakterisierung mit biologischen Prüfungen durchgeführt werden ... 77

Anhang E (informativ) Berechnung und Anwendung der Analytischen Beurteilungsschwelle (AET) ... 81
E.1 Erörterung ... 81
E.2 Berechnung der AET ... 83
E.3 Bestimmung des Unsicherheitsfaktors ... 84
E.4 Beispiele für die Bestimmung des AET ... 86
E.5 Anwendung des AET ... 89
E.6 Ausnahmen vom AET; zu betrachtende Kohorten ... 89

Anhang F (informativ) Qualifizierung der für extrahierbare/herauslösbare Substanzen verwendeten Analyseverfahren ... 91

Anhang G (informativ) Angabe von Einzelheiten zu Analyseverfahren und chemischen Daten ... 94
G.1 Allgemeines ... 94

G.2 Angabe von Analysedaten zur Erleichterung der Bewertung des toxikologischen Risikos 94
G.3 Einzelheiten zur Vorbereitung des Prüfgegenstandes (Extraktion) 95
G.4 Vorbereitung der Extrakte für die Analyse 95
G.5 Beschreibung der Analyseverfahren für die Prüfung der präparierten Extrakte (Einbeziehung aller zutreffenden) 95
G.6 Qualifizierungsmetriken für die analytischen Verfahren: 96

Literaturhinweise 98

Bilder

Bild 1 — Allgemeiner Prozess der chemischen Charakterisierung 30

Bild 2 — Prozess der Erstellung eines Zusammensetzungsprofils 34

Bild 3 — Prozess der Erstellung eines Profils der extrahierbaren Substanzen 39

Bild 4 — Prozess der Erstellung eines Profils der herauslösbaren Substanzen 41

Bild C.1 — Zusammenhänge zwischen den Elementen der biologischen Gleichwertigkeit 62

Bild C.2 — Prozess der Bestimmung der biologischen Gleichwertigkeit 63

Bild E.1 — Anwendung des AET bei der chromatographischen Analyse 89

Tabellen

Tabelle — Korrelation zwischen normativen Verweisungen und datierten EN- und ISO-Normen 10

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 15

Tabelle 1 — Verfahrensbezogene Abkürzungen 26

Tabelle 2 — Empfohlene Extraktionsbedingungen 37

Tabelle 3 — Prüfverfahren zur Ermittlung der Werkstoffzusammensetzung von Werkstoffen für Medizinprodukte 43

Tabelle 4 — Prüfverfahren für extrahierbare Substanzen und herauslösbare Substanzen 45

Tabelle 5 — Mögliche Prüfverfahren für die Bewertung der strukturellen Zusammensetzung von Werkstoffen für Medizinprodukte 47

Tabelle D.1 — Parameter von Lösemitteln, die häufig zur Extraktion von Polymer-Medizinprodukten/-Werkstoffen verwendet werden 67

Tabelle D.2 — Mögliche Kombinationen aus Lösemittel/Anti-Lösemittel für allgemein gebräuchliche Polymere..... 69

Tabelle D.3 — Mögliche Ersatz-Extraktionsträgersubstanzen für die Korrelation der chemischen Prüfungen mit biologischen Prüfungen 79