DIN EN ISO 10993-23:2026-03 (D)

Biologische Beurteilung von Medizinprodukten - Teil 23: Prüfungen auf Irritation (ISO 10993-23:2021 + Amd 1:2025); Deutsche Fassung EN ISO 10993-23:2021 + A1:2025

Inhalt

Seite

Europäisches Vorwort ... 10

A1 Europäisches Vorwort der Änderung 1 A1 ... 12

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

Vorwort ... 17

A1 Vorwort der Änderung 1 A1 ... 18

Einleitung ... 19

1 Anwendungsbereich ... 21

2 Normative Verweisungen ... 21

3 Begriffe ... 22

4 Allgemeine Grundsätze — Stufenweises Vorgehen ... 24

5 Überlegungen vor der Prüfung ... 25
5.1 Allgemeines ... 25
5.2 Arten von Materialien ... 25
5.2.1 Erste Überlegungen ... 25
5.2.2 Keramik, Metalle und Legierungen ... 25
5.2.3 Polymere ... 26
5.2.4 Materialien biologischer Herkunft ... 26
5.3 Informationen über die chemische Zusammensetzung ... 26
5.3.1 Allgemeines ... 26
5.3.2 Vorhandene Datenquellen ... 26

6 *In-vitro*-Irritationsprüfungen ... 27
6.1 Allgemeines ... 27
6.2 Modell der *In-vitro* rekonstruierten humanen Epidermis ... 27
6.2.1 Prüfsystem — Modell der rekonstruierten humanen Epidermis ... 27
6.2.2 Kurzbeschreibung ... 27
6.2.3 Vorhersagemodell ... 29
6.3 Materialien ... 29
6.3.1 Modelle der rekonstruierten humanen Epidermis — Produktbeschreibung ... 29
6.3.2 Herstellung von Medizinprodukt-Extrakten ... 30
6.4 Verfahren ... 30
6.4.1 Allgemeines ... 30
6.4.2 Prüfverfahren ... 31
6.4.3 Medien und Endpunkt-Lösungen ... 32
6.4.4 Vorbereitung der Prüfmuster und Kontrollen ... 33
6.5 Überlegungen hinsichtlich der Durchführung der Prüfung ... 33
6.5.1 Eingang der Gewebestücke aus rekonstruierter humaner Epidermis ... 33
6.5.2 Vorbereitung und Vorinkubation ... 34
6.6 Auftragen des Prüfmusters und Spülen ... 34
6.6.1 Allgemeines ... 34
6.6.2 Vorbereitung ... 34

6.6.3 Exposition mit Prüfextrakt und Kontrollen ... 35
6.7 MTT-Versuch zur Bestimmung der RhE-Gewebeviabilität nach der Expositionsdauer ... 36
6.7.1 MTT-Inkubation und Isopropanol-Extraktion ... 36
6.7.2 Messung des Absorptionsgrads ... 37
6.8 Akzeptanzkriterien beim Versuch ... 37
6.9 Datenberechnungsschritte ... 38
6.9.1 Allgemeines ... 38
6.9.2 Isopropanol-Hintergrundkontrolle bei der Bestimmung der optischen Dichte (OD) beim RhE-Versuch ... 38
6.9.3 Mit DPBS oder PBS behandelte Negativkontrollen ... 38
6.9.4 Positivkontrolle ... 38
6.9.5 Geprüfte Extrakt- und Trägersubstanzkontrollproben (TT) ... 38
6.10 Interpretation der Daten – Vorhersagemodell ... 39
6.11 Verfahrens-Dokumentationsblatt ... 39
6.12 Prüfbericht ... 39

7 *In-vivo*-Irritationsprüfungen ... 40
7.1 Allgemeines ... 40
7.2 Irritationsprüfung durch Hautexposition bei Tieren ... 41
7.2.1 Kurzbeschreibung ... 41
7.2.2 Prüfmaterialien ... 41
7.2.3 Tiere und Haltung ... 41
7.2.4 Prüfverfahren ... 42
7.2.5 Beobachtung der Tiere ... 43
7.2.6 Beurteilung der Ergebnisse ... 44
7.2.7 Prüfbericht ... 45
7.3 Prüfung auf Irritation bei Tieren nach intrakutaner (intradermaler) Applikation ... 46
7.3.1 Einleitung ... 46
7.3.2 Ausschluss von der Prüfung ... 46
7.3.3 Prüfmuster ... 46
7.3.4 Tiere und Haltung ... 47
7.3.5 Prüfverfahren ... 47
7.3.6 Beobachtung der Tiere ... 48
7.3.7 Beurteilung der Ergebnisse ... 49
7.3.8 Prüfbericht ... 49

8 Irritationsprüfung an der menschlichen Haut ... 50
8.1 Einleitung ... 50
8.2 Erste Überlegungen ... 50

Anhang A (normativ) Vorbereitung von Materialien zur Irritationsprüfung ... 52
A.1 Allgemeines ... 52
A.2 Materialien für Exposition im direkten Kontakt ... 52
A.2.1 Feste Prüfmaterialien ... 52
A.2.2 Flüssige Prüfmaterialien ... 52
A.3 Extrakte von Prüfmaterialien ... 52
A.4 Lösemittel ... 53
A.5 Sterile Prüfmaterialien ... 53

Anhang B (informativ) Prüfverfahren-Checkliste für die *In-vitro*-Irritationsprüfung unter Verwendung von Modellen mit rekonstruierter humaner Epidermis ... 54

Anhang C (informativ) Beispiel für ein Verfahrens-Dokumentationsblatt für Prüfungen mit Modellen rekonstruierter humaner Epidermis ... 56

Anhang D (normativ) Spezielle Irritationsprüfungen ... 63
D.1 Allgemeines ... 63
D.2 Irritationsprüfung am Auge ... 63
D.2.1 Allgemeines ... 63
D.2.2 Alternative *In-vitro*-Irritationsprüfung am Auge ... 63
D.2.3 Kurzbeschreibung ... 64

D.2.4 Ausschluss von der Prüfung ... 64
D.2.5 Prüfmaterial ... 64
D.2.6 Tiere und Haltung ... 65
D.2.7 Prüfverfahren ... 65
D.2.8 Beobachtung der Tiere ... 65
D.2.9 Beurteilung der Ergebnisse ... 68
D.2.10 Prüfbericht ... 68
D.3 Irritationsprüfung an der Mundschleimhaut ... 69
D.3.1 Allgemeines ... 69
D.3.2 Kurzbeschreibung ... 69
D.3.3 Ausschluss von der Prüfung ... 69
D.3.4 Prüfmaterial ... 69
D.3.5 Tiere und Haltung ... 69
D.3.6 Prüfverfahren ... 70
D.3.7 Beobachtung der Tiere ... 70
D.3.8 Bewertung der Ergebnisse ... 71
D.3.9 Prüfbericht ... 72
D.4 Penile Irritationsprüfung ... 73
D.4.1 Allgemeines ... 73
D.4.2 Kurzbeschreibung ... 73
D.4.3 Ausschluss von der Prüfung ... 74
D.4.4 Prüfmuster ... 74
D.4.5 Tiere und Haltung ... 74
D.4.6 Prüfverfahren ... 74
D.4.7 Beobachtung der Tiere ... 75
D.4.8 Bewertung der Ergebnisse ... 75
D.4.9 Prüfbericht ... 76
D.5 Rektale Irritationsprüfung ... 76
D.5.1 Allgemeines ... 76
D.5.2 Kurzbeschreibung ... 76
D.5.3 Ausschluss von der Prüfung ... 76
D.5.4 Prüfmaterial ... 77
D.5.5 Tiere und Haltung ... 77
D.5.6 Prüfverfahren ... 77
D.5.7 Beobachtung der Tiere ... 78
D.5.8 Bewertung der Ergebnisse ... 78
D.5.9 Prüfbericht ... 78
D.6 Vaginale Irritationsprüfung ... 79
D.6.1 Allgemeines ... 79
D.6.2 Kurzbeschreibung ... 79
D.6.3 Ausschluss von der Prüfung ... 79
D.6.4 Prüfmaterial ... 79
D.6.5 Tiere und Haltung ... 79
D.6.6 Prüfverfahren ... 80
D.6.7 Beobachtung der Tiere ... 80
D.6.8 Bewertung der Ergebnisse ... 81
D.6.9 Prüfbericht ... 81

Anhang E (normativ) Irritationsprüfung an der menschlichen Haut ... 83
E.1 Allgemeines ... 83
E.2 Kurzbeschreibung ... 83
E.3 Verfahrensbeschreibung ... 83
E.3.1 Auswahl menschlicher Freiwilliger ... 83
E.3.2 Vorbereitung der Prüfdosen ... 83
E.3.3 Durchführung ... 84
E.4 Daten und Bericht ... 86
E.4.1 Daten ... 86
E.4.2 Beurteilung/Interpretation der Daten ... 86

E.4.3 Prüfbericht ... **86**

Anhang F (informativ) Hintergrundinformation zu Irritationsprüfungen ... **88**

Literaturhinweise ... **90**

Bilder

Bild 1 — Lage der Applikationsstellen auf der Haut ... **42**

Bild 2 — Anordnung der Injektionsstellen ... **48**

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 ... **15**

Tabelle 1 — Klassifizierung des Prüfmusters ... **39**

Tabelle 2 — Bewertungssystem für die Hautreaktionen ... **44**

Tabelle 3 — Kategorien des Primären oder Kumulativen Irritationsindex beim Kaninchen ... **45**

Tabelle 4 — Punktwertsystem für intrakutane (intradermale) Reaktion ... **48**

Tabelle B.1 — Verfahrensschritte der *In-vitro*-Irritationsprüfung bei Verwendung von Modellen mit rekonstruierter humaner Epidermis ... **55**

Tabelle C.1 — Zeitprotokoll ... **56**

Tabelle C.2 — Komponenten für den Versuch ... **57**

Tabelle C.3 — Visuelle Qualitätskontrolle der Epidermis ... **57**

Tabelle C.4 — Bemerkungen zu einzelnen Gewebestücken ... **58**

Tabelle C.5 — RhE-Modell EpiDerm ... **59**

Tabelle C.6 — RHE-Modell SkinEthic ... **60**

Tabelle C.7 — RhE-Modell KeraSkin™ ... **60**

Tabelle C.8 — RhE-Modell LabCyte EPI-MODEL24 ... **61**

Tabelle C.9 — Photometereinstellung ... **61**

Tabelle C.10 — Vorbereitung und Inkubation der Prüfmuster ... **62**

Tabelle D.1 — System zur Gradeinteilung von Augenschädigungen 66

Tabelle D.2 — Gradeinteilungssystem für die makroskopische Untersuchung von Schleimhautreaktionen 71

Tabelle D.3 — Gradeinteilungssystem für die mikroskopische Untersuchung von Schleimhautreaktionen 72

Tabelle D.4 — Irritationsindex 73

Tabelle E.1 — Irritationsprüfung an der menschlichen Haut, Gradeinteilung 85