

DIN EN 455-3

ICS 11.140

Ersatz für
DIN EN 455-3:2000-02**Medizinische Handschuhe zum einmaligen Gebrauch –
Teil 3: Anforderungen und Prüfung für die biologische Bewertung;
Deutsche Fassung EN 455-3:2006**

Medical gloves for single use –
Part 3: Requirements and testing for biological evaluation;
German version EN 455-3:2006

Gants médicaux non réutilisables –
Partie 3: Exigences et essais pour évaluation biologique;
Version allemande EN 455-3:2006

Gesamtumfang 37 Seiten

Normenausschuss Medizin (NAMed) im DIN

Nationales Vorwort

Dieses Dokument wurde vom Technischen Komitee TC 205 „Non-active medical devices“ (Sekretariat: DIN, Deutschland) des Europäischen Komitees für Normung (CEN) unter Beteiligung der Experten des deutschen Spiegelgremiums NA 063-01-05 AA „Medizinische Einmalhandschuhe“ erarbeitet.

Änderungen

Gegenüber DIN EN 455-3:2000-02 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

- a) Inhalt der Europäischen Norm übernommen;
- b) Festlegungen zum Puder nach DIN EN ISO 21171 ergänzt;
- c) Symbol für Produkte die Naturkautschuklatex enthalten entsprechend DIN EN 980 eingearbeitet;
- d) die Abschnitte Anforderungen und Prüfung redaktionell und teilweise sachlich überarbeitet.

Frühere Ausgaben

DIN EN 455-3: 2000-02

Deutsche Fassung

Medizinische Handschuhe zum einmaligen Gebrauch —
Teil 3: Anforderungen und Prüfung für
die biologische Bewertung

Medical gloves for single use —
Part 3: Requirements and testing for biological evaluation

Gants médicaux non réutilisables —
Partie 3: Exigences et essais pour évaluation biologique

Diese Europäische Norm wurde vom CEN am 13. Oktober 2006 angenommen.

Die CEN-Mitglieder sind gehalten, die CEN/CENELEC-Geschäftsordnung zu erfüllen, in der die Bedingungen festgelegt sind, unter denen dieser Europäischen Norm ohne jede Änderung der Status einer nationalen Norm zu geben ist. Auf dem letzten Stand befindliche Listen dieser nationalen Normen mit ihren bibliographischen Angaben sind beim Management-Zentrum oder bei jedem CEN-Mitglied auf Anfrage erhältlich.

Diese Europäische Norm besteht in drei offiziellen Fassungen (Deutsch, Englisch, Französisch). Eine Fassung in einer anderen Sprache, die von einem CEN-Mitglied in eigener Verantwortung durch Übersetzung in seine Landessprache gemacht und dem Management-Zentrum mitgeteilt worden ist, hat den gleichen Status wie die offiziellen Fassungen.

CEN-Mitglieder sind die nationalen Normungsinstitute von Belgien, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, den Niederlanden, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, der Schweiz, der Slowakei, Slowenien, Spanien, der Tschechischen Republik, Ungarn, dem Vereinigten Königreich und Zypern.



EUROPÄISCHES KOMITEE FÜR NORMUNG
EUROPEAN COMMITTEE FOR STANDARDIZATION
COMITÉ EUROPÉEN DE NORMALISATION

Management-Zentrum: rue de Stassart, 36 B- 1050 Brüssel

Inhalt

	Seite
Vorwort	3
Einleitung.....	4
1 Anwendungsbereich	5
2 Normative Verweisungen.....	5
3 Begriffe	5
4 Anforderungen	6
5 Prüfverfahren	8
6 Prüfbericht.....	9
Anhang A (normativ) Bestimmung von wasserlöslichen Proteinen in Naturkautschukhandschuhen mit der modifizierten Lowry-Methode.....	10
Anhang B (informativ) Immunologische Methoden für die Messung von Naturkautschuklatex- Allergenen	20
Anhang C (informativ) Aminosäureanalyse (AAA) mittels Hochdruck-Flüssigkeits- Chromatografie (HPLC).....	26
Anhang ZA (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der EG-Richtlinie 93/42/EWG Medizinprodukte.....	35

Vorwort

Dieses Dokument (EN 455-3:2006) wurde vom Technischen Komitee CEN/TC 205 „Nicht-aktive Medizinprodukte“ erarbeitet, dessen Sekretariat vom DIN gehalten wird.

Diese Europäische Norm muss den Status einer nationalen Norm erhalten, entweder durch Veröffentlichung eines identischen Textes oder durch Anerkennung bis Juni 2007, und etwaige entgegenstehende nationale Normen müssen bis Juni 2007 zurückgezogen werden.

Dieses Dokument ersetzt EN 455-3:1999.

Dieses Dokument wurde unter einem Mandat erarbeitet, das die Europäische Kommission und die Europäische Freihandelszone dem CEN erteilt haben, und unterstützt grundlegende Anforderungen der EG-Richtlinien.

EN 455 besteht aus folgenden Teilen mit dem Haupttitel *Medizinische Handschuhe zum einmaligen Gebrauch*:

- *Teil 1: Anforderungen und Prüfung auf Dichtheit*
- *Teil 2: Anforderungen und Prüfung der physikalischen Eigenschaften*
- *Teil 3: Anforderungen und Prüfungen für die biologische Bewertung*

Entsprechend der CEN/CENELEC-Geschäftsordnung sind die nationalen Normungsinstitute der folgenden Länder gehalten, diese Europäische Norm zu übernehmen: Belgien, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, Schweiz, Slowakei, Slowenien, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn, Vereinigtes Königreich und Zypern.

Einleitung

Über unerwünschte Reaktionen auf Proteine in Latexprodukten mit unterschiedlichen Prävalenzen wird seit Jahren in der wissenschaftlichen Literatur berichtet, ebenso wie über Reaktionen gegen Chemikalien, Gleitmittel, Sterilisationsrückstände, Pyrogene und andere Rückstände. Am häufigsten wird über unerwünschte Reaktionen berichtet, die durch Handschuhe aus Naturkautschuklatex ausgelöst werden. Einige dieser Reaktionen können aber auch bei Handschuhen aus synthetischen Polymeren beobachtet werden.

EN ISO 10993 beschreibt Anforderungen und Prüfverfahren für die biologische Bewertung von Medizinprodukten. Dort werden jedoch die unerwünschten Reaktionen, die beim Gebrauch von medizinischen Handschuhen ausgelöst werden können, nicht speziell erwähnt. Diese unerwünschten Reaktionen werden durch spezifische Allergene hervorgerufen, die in Handschuhen vorhanden sein können. Mehrere Faktoren beeinflussen das Risiko, solche Reaktionen auszulösen:

- a) Dauer und Häufigkeit des Hautkontaktes mit Handschuhen;
- b) Allergenexpositionen durch direkten Kontakt zu Haut und Schleimhäuten (insbesondere wenn diese vorgeschädigt sind) sowie durch Einatmen von Partikeln;
- c) der okklusive Charakter der Wechselwirkung zwischen Handschuh und Haut während der Benutzung des Handschuhs.

Dieser Teil der EN 455 beschreibt Anforderungen und Prüfverfahren für die Bewertung der biologischen Sicherheit von medizinischen Einmalhandschuhen als Teil des Risikomanagements in Übereinstimmung mit EN ISO 14971 und EN ISO 10993.

1 Anwendungsbereich

Dieser Teil der EN 455 legt Anforderungen für die Bewertung der biologischen Sicherheit von medizinischen Einmalhandschuhen fest. Er enthält Anforderungen für die Kennzeichnung und die Angabe von Informationen über die angewendeten Prüfmethoden.

2 Normative Verweisungen

Die folgenden zitierten Dokumente sind für die Anwendung dieses Dokuments erforderlich. Bei datierten Verweisungen gilt nur die in Bezug genommene Ausgabe. Bei undatierten Verweisungen gilt die letzte Ausgabe des in Bezug genommenen Dokuments (einschließlich aller Änderungen).

EN 980, *Grafische Symbole zur Kennzeichnung von Medizinprodukten*

EN 1041, *Bereitstellung von Informationen durch den Hersteller eines Medizinprodukts*

EN ISO 10993 (alle Teile), *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten*

EN ISO 14971, *Medizinprodukte — Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte (ISO 14971:2000)*

EN ISO 21171:2006, *Medizinische Handschuhe — Bestimmung des entfernbaren Oberflächenpuders (ISO 21171:2006)*

Europäische Pharmakopöe, Monograph 2.6.14 Bacterial Endotoxins: zu beziehen durch EDQM Council of Europe; 226 avenue de Colmar B.P. 907; F-67029 Strasbourg; France <http://www.pheur.org>

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die folgenden Begriffe.

3.1

Chemikalien

zu irgendeinem Zeitpunkt während der Produktion oder Lagerung zugesetzte oder entstandene Substanzen, die im Endprodukt vorhanden sein können

ANMERKUNG Das kann Gleitmittel, chemische Beschichtungen und Sterilisationsmittel beinhalten. Verschiedene chemische Inhaltsstoffe, von denen einige als Auslöser der Typ-IV-Allergien gelten, werden gewöhnlich während der Handschuhherstellung verwendet. Art und Menge der zugesetzten und verbleibenden Chemikalien sind unterschiedlich.

3.2

Endotoxine

Lipopolysaccharide, die aus der äußeren Zellmembran von Gram-negativen Bakterien stammen

ANMERKUNG Endotoxine gehören zu den Pyrogenen. Endotoxine können durch bakterielle Verunreinigungen der Ausgangsmaterialien, speziell durch das während der Herstellung benutzte Prozesswasser und durch manuelle Bearbeitung der Handschuhe auftreten.

3.3

Puder

jegliches nicht wasserlösliche Material auf der Oberfläche eines Handschuhs, das durch Waschen unter den Prüfbedingungen entfernt wird (ISO 21171:2006, Begriff 3.1)

ANMERKUNG Dazu gehören sowohl beabsichtigt hinzu gefügter Puder und andere Herstellungszusätze als auch unbeabsichtigt vorhandene Materialien, die sich leicht von der Oberfläche des Handschuhs entfernen lassen. Für die Anwendung dieser Norm gilt jeder Handschuh, der 2 mg oder weniger Puder enthält, als puderfrei und Handschuhe mit mehr als 2 mg als gepuderte Handschuhe (Anforderungen, siehe 4.4).

3.4

Verfahrensgrenzwert

höchster Proteinwert, der bei einem validierten Herstellungsprozesses wahrscheinlich erzielt wird

3.5

Proteine, allergen

Proteine, die allergische Reaktionen des Typs I auslösen können

3.6

Proteine, extrahierbar

wasserlösliche Proteine und Peptide extrahierbar aus dem Endprodukt

3.7

Pyrogene

Substanzen, die bei Kaninchen Fieber verursachen und ebenfalls beim Menschen Fieber und andere unerwünschte Reaktionen hervorrufen könnten

4 Anforderungen

4.1 Allgemeines

Medizinische Einmalhandschuhe müssen nach den Normen der Reihe EN ISO 10993 beurteilt werden. Teil 1 dieser Reihe beschreibt allgemeine Prinzipien zur Regelung der biologischen Bewertung von Medizinprodukten und muss zur Auswahl der entsprechenden Prüfverfahren in den anderen Teilen der Serie herangezogen werden.

Ein Risikomanagementprozess nach EN ISO 14971 muss eingeführt sein.

4.2 Chemikalien

Handschuhe dürfen nicht mit Talkum (Magnesiumsilikat) gepudert sein.

Soweit technische Alternativen bestehen müssen Chemikalien, die als allergen bekannt sind, vermieden werden. Wenn möglich, müssen erlaubte Grenzwerte für extrahierbare Chemikalienreste unter Anwendung der EN ISO 10993-17 festgelegt werden, wobei diese Grenzwerte einzuhalten sind. Falls dies nicht möglich ist, muss die Höhe der chemischen Rückstände „so gering wie vernünftigerweise praktikabel“ (ALARP = as low as reasonably practicable, siehe EN ISO 14971) sein.

Der Hersteller muss auf Anfrage eine Liste von chemischen Inhaltsstoffen zur Verfügung stellen, die im Herstellungsprozess zugesetzt wurden, oder bekanntermaßen entstehen (z. B. Akzeleratoren, Antioxidantien, Biozide) und von denen aufgrund von aktuellen Daten bekannt ist, dass sie unerwünschte gesundheitliche Folgen hervorrufen können.

4.3 Endotoxine

Wenn der Hersteller sein Produkt mit „niedriger Endotoxingehalt“ kennzeichnet, muss die Endotoxin-Kontamination unter Verwendung des Prüfverfahrens in 5.1 überwacht werden. Solchermaßen gekennzeichnete Handschuhe dürfen nicht mehr als 20 Endotoxin-Einheiten (EU) an Endotoxin je Handschuhpaar enthalten.

4.4 Puder

Der gesamte Anteil des Puderrückstands, der nach dem in 5.2 beschriebenen Prüfverfahren zu bestimmen ist, darf für puderfreie Handschuhe nicht mehr als 2 mg je Handschuh betragen. Jeder Handschuh, der mehr als 2 mg Puder enthält, ist ein gepudert Handschuh.

4.5 Proteine, extrahierbar

Der Hersteller muss den Verfahrensgrenzwert für extrahierbare Proteine der Handschuhe, die Naturkautschuklatex enthalten, nach dem in 5.3 festgelegten und Anhang A beschriebenen Prüfverfahren überwachen. Die Dokumentation dieser Daten muss aufbewahrt werden. Die Resultate der Prüfungen und der verwendeten Prüfverfahren müssen auf Anfrage zur Verfügung gestellt werden.

Die Menge der extrahierbaren Proteine muss „so gering wie vernünftigerweise praktikabel“ (ALARP) sein.

ANMERKUNG Proteine, allergen: Diese Norm beschreibt ein Messverfahren, das in grober Annäherung den Allergengehalt bestimmt, z. B. herauslösbare Proteine. Es besteht keine direkte Korrelation zwischen herauslösbaren Proteinen und dem Allergengehalt. Quantitative Prüfverfahren für allergene Proteine sind in Entwicklung, wie im informativen Anhang B beschrieben.

4.6 Kennzeichnung

Zu den in EN 1041 beschriebenen Kennzeichnungen und den in EN 980 aufgeführten relevanten Symbolen gelten zusätzlich folgende Anforderungen:

- a) Medizinische Handschuhe, die Naturkautschuklatex enthalten, müssen mindestens auf der Verpackung der kleinsten Verpackungseinheit mit dem folgenden Symbol (es gelten die allgemeinen Anforderungen für Symbole von EN 980) gekennzeichnet sein:



Bild 1 — Symbol für Produkte, die Naturkautschuklatex enthalten

- b) Die Kennzeichnung muss den folgenden oder einen entsprechenden Warnhinweis zusammen mit dem Symbol enthalten: „(Produkt) enthält Naturkautschuklatex, das allergische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen auslösen kann.“;
- c) Die Kennzeichnung muss einen auffallenden Hinweis enthalten, ob der Handschuh gepudert oder puderfrei ist.
- d) Sterile gepuderte Handschuhe müssen wie folgt oder gleichwertig gekennzeichnet sein: „Achtung: Oberflächenpuder muss vor dem operativen Eingriff unter aseptischen Bedingungen entfernt werden, um das Risiko von unerwünschten Gewebereaktionen zu minimieren.“

ANMERKUNG 1 Dieser Warnhinweis kann auf der inneren Einschlagverpackung angebracht werden.

- e) Medizinische Handschuhe, die Naturkautschuklatex enthalten, dürfen folgende Produktkennzeichnungen nicht aufweisen:
- Angaben, die eine relative Sicherheit vorgeben, wie geringe Allergenität, hypoallergen oder niedriger Proteingehalt;
 - jede ungerechtfertigte Angabe über das Vorhandensein von Allergenen.
- f) Wenn der Hersteller die Handschuhe mit dem Proteingehalt kennzeichnet, muss der Verfahrensgrenzwert angegeben werden, der entsprechend 5.3 gemessen wurde.

ANMERKUNG 2 Die Angabe von Proteinwerten, die niedriger als 50 µg/g sind, ist nicht erlaubt. Niedrigere Angaben können nicht als verlässliche Werte wegen der zu erwartenden Prozessvariation in der Herstellung und in Ringversuchen angesehen werden.

5 Prüfverfahren

5.1 Endotoxine

Wenn keine nicht entfernbaren Interferenzen mit dem Limulus-Amöbozyten-Lysat-Test (LAL) vorhanden sind, müssen Auswahl, Validierung und Ausführung, wie in der Europäischen Pharmakopöe, Monograph 2.6.14 „Bakterielle Endotoxine“ beschrieben, durchgeführt werden. Die Ergebnisse müssen in Endotoxin-Einheiten (E.U.) je Handschuhpaar angegeben werden.

ANMERKUNG 1 Wenn nicht entfernbare Interferenzen mit dem LAL-Test vorhanden sind, kann der Gehalt an bakteriellem Endotoxin nicht exakt bestimmt werden.

Die Mindestanzahl der zu prüfenden Handschuhpaare wird abhängig von der Losgröße wie folgt empfohlen: Zwei Paar Handschuhe bei Losgrößen unter 30, drei Paar bei 30 bis 100 Stück je Los, 3 % von einem Los mit mehr als 100 Handschuhen bis zu einem Maximum von 10 Paar Handschuhen je Los.

Die Außenseite eines Handschuhpaares wird mit 40 ml endotoxinfreiem Wasser (Wasser LAL, Europäische Pharmakopöe) für mindestens 40 min und höchstens 60 min bei 37 °C bis 40 °C extrahiert. Dabei muss sichergestellt sein, dass die gesamte Oberfläche mit dem Extraktionsmedium Kontakt hat. Wenn nötig, wird dieser Extrakt für 15 min bei 2 000 g zentrifugiert, um Partikel zu entfernen. Der Überstand wird dekantiert und sofort für die Messung eingesetzt.

ANMERKUNG 2 Es sind auch andere Methoden zur Bestimmung von Endotoxinen beschrieben. Diese können für die Routinequalitätskontrolle verwendet werden, wenn sie validiert wurden und eine Korrelation zur Referenzmethode in dieser Europäischen Norm nachweisen würde.

5.2 Puder

Zur Bestimmung der Puderrückstände ist das in EN ISO 21171 beschriebene Prüfverfahren anzuwenden.

5.3 Proteine, extrahierbar

Als Prüfverfahren zur analytischen Bestimmung der extrahierbaren Proteine muss entweder die modifizierte Lowry-Methode (siehe Anhang A) oder eine andere geeignete validierte Methode, die mit der modifizierten Lowry-Methode korreliert, angewendet werden.

ANMERKUNG 1 Ein Beispiel einer validierten analytischen Methode wird in Anhang C angegeben.

ANMERKUNG 2 Die immunologischen Methoden in Anhang B sind zurzeit nicht gegen die modifizierte Lowry-Methode validiert, können aber mit klinischen Daten korrelieren.

6 Prüfbericht

Der Prüfbericht muss mindestens folgende Angaben enthalten:

- einen Hinweis auf diesen Teil der EN 455;
- den Handschuhtyp und die Chargennummer des Herstellers;
- Name und Adresse des Herstellers oder des Vertreibers und des Prüflabors, wenn unterschiedlich;
- Datum der Prüfung;
- Beschreibung der angewendeten Prüfverfahren;
- Prüfergebnisse.

Anhang A (normativ)

Bestimmung von wasserlöslichen Proteinen in Naturkautschukhandschuhen mit der modifizierten Lowry-Methode

A.1 Anwendungsbereich

Diese Methode ist zur Messung der wässrig extrahierbaren Proteinmenge in medizinischen Handschuhen aus Naturkautschuk bestimmt. Sie wurde in Ringversuchen validiert. Die untere Messgrenze liegt abhängig vom Handschuhgewicht bei etwa 10 µg Protein je g Handschuh (d. h. 2 µg je ml Extrakt).

Einige Chemikalien, wie oberflächenaktive Substanzen, Akzeleratoren und Antioxidantien, die dem Naturkautschuklatex während des Herstellungsprozesses zugesetzt wurden, können die Farbentwicklung während der Messung stören. Die Farbentwicklung kann dabei durch unterschiedliche Substanzen verringert oder verstärkt werden. Wenn die Methode zu offensichtlich falschen Ergebnissen führt, kann eine validierte Messung der Aminosäuren zur Bestimmung herangezogen werden (ein Beispiel ist in Anhang C angegeben).

ANMERKUNG Personen, die diese Methode benutzen, sollten mit der normalen Laborarbeit vertraut sein. In dieser Methode werden nicht alle Sicherheitsprobleme, die bei ihrer Anwendung auftreten können, angesprochen. Es liegt in der Verantwortung des Anwenders, die notwendigen Sicherheits- und Gesundheitsvorschriften zu beachten und die Einhaltung aller nationalen Gesetze zu sichern.

A.2 Messprinzip

Die wasserlöslichen Proteine werden mit einer Pufferlösung extrahiert. Um sie zu konzentrieren und von wasserlöslichen Substanzen, welche die Messung stören könnten, abzutrennen, werden die Proteine anschließend in Gegenwart von Natriumdesoxycholat mit Säuren gefällt. Der Niederschlag wird in Natronlauge wieder gelöst und die Proteine werden kolorimetrisch mit einer modifizierten Lowry-Methode bestimmt. Die Messung beruht auf der Bildung eines charakteristischen blauen Farbstoffs durch die Reaktion der Proteine mit Kupfer- und Folin-Reagens in einer alkalischen Lösung. Die spektralfotometrische Messung erfolgt bei einer festen Wellenlänge im Bereich von 600 nm bis 750 nm.

A.3 Reagenzien

A.3.1 Allgemeines

Als Wasser sollte immer bidestilliertes Wasser oder eine vergleichbare Wasserqualität verwendet werden. Alle anderen Chemikalien sollten Analysen-Qualität (p. A.) entsprechen.

A.3.2 Extraktionslösung

A.3.2.1 N-tris-[Hydroxymethyl]-methyl-2-aminoethansulfonsäure (TES), Heminatriumsalz

A.3.2.2 Extraktionspuffer, 0,1 M, 24 g TES (siehe A.3.2.1) werden in 1 l Wasser gelöst. Es kann jedes äquivalente Puffersystem verwendet werden, wenn eine ausreichende Pufferkapazität vorhanden ist, um einen pH-Wert von $7,4 \pm 0,2$ im Handschuhextrakt sicherzustellen.

ANMERKUNG Es soll genügend Pufferlösung hergestellt werden, um damit die Extraktionen (siehe A.6.2) durchzuführen, die Standardreihe (siehe A.6.3.2) zu präparieren und die Leerwerte zu entnehmen.