

DIN EN ISO 10993-10



ICS 11.100.20

Ersatz für
DIN EN ISO 10993-10:2003-02

**Biologische Beurteilung von Medizinprodukten –
Teil 10: Prüfungen auf Irritation und Allergien vom verzögerten Typ
(ISO 10993-10:2002+Amd.1:2006);
Deutsche Fassung EN ISO 10993-10:2002+A1:2006**

Biological evaluation of medical devices –
Part 10: Tests for irritation and delayed-type hypersensitivity
(ISO 10993-10:2002+Amd.1:2006);
German version EN ISO 10993-10:2002+A1:2006

Évaluation biologique des dispositifs médicaux –
Partie 10: Essais d'irritation et d'hypersensibilité retardée
(ISO 10993-10:2002+Amd.1:2006);
Version allemande EN ISO 10993-10:2002+A1:2006

Gesamtumfang 69 Seiten

Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO) im DIN

Nationales Vorwort

Diese Europäische Norm wurde vom CEN/TC 206 „Biokompatibilität von medizinischen und zahnmedizinischen Werkstoffen und Produkten“ (Sekretariat: Niederlande) aus der Arbeit des ISO/TC 194 „Biological evaluation of medical devices“ übernommen.

Im DIN Deutsches Institut für Normung e. V. ist im Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO) hierfür der NA 027-02-12 AA „Biologische Beurteilung von Medizinprodukten“ zuständig.

Der Text der Änderung ist durch eine senkrechte Linie am linken Seitenrand gekennzeichnet.

Für die im Abschnitt 2 zitierten Internationalen Normen wird im Folgenden auf die entsprechenden Deutschen Normen hingewiesen:

ISO 10993-1	siehe DIN EN ISO 10993-1
ISO 10993-2	siehe DIN EN ISO 10993-2
ISO 10993-9	siehe DIN EN ISO 10993-9
ISO 10993-12	siehe DIN EN ISO 10993-12
ISO 10993-13	siehe DIN EN ISO 10993-13
ISO 10993-14	siehe DIN EN ISO 10993-14
ISO 10993-15	siehe DIN EN ISO 10993-15
ISO 14155-1	siehe DIN EN ISO 14155-1
ISO 14155-2	siehe DIN EN ISO 14155-2

Änderungen

Gegenüber DIN EN ISO 10993-10:2003-02 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

- a) Aufnahme der Anzahl von Prüftieren in Abschnitt 4 d);
- b) Änderung der Expositionszeiten in 6.4.4.3.5 und 6.4.5.3 e);
- c) Änderung des Verfahrens in 7.5.4.3.1;
- d) Änderung des Anhang B von informativ in normativ.

Frühere Ausgaben

DIN EN ISO 10993-10: 1996-02, 2003-02

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

DIN EN ISO 10993-1, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 1: Beurteilung und Prüfungen*

DIN EN ISO 10993-2, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 2: Tierschutzbestimmungen*

DIN EN ISO 10993-9, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 9: Rahmen zur Identifizierung und Quantifizierung von möglichen Abbauprodukten*

DIN EN ISO 10993-12, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 12: Probenvorbereitung und Referenzmaterialien*

DIN EN ISO 10993-13, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 13: Qualitativer und quantitativer Nachweis von Abbauprodukten in Medizinprodukten aus Polymeren*

DIN EN ISO 10993-14, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 14: Identifizierung und Quantifizierung von keramischen Abbauprodukten*

DIN EN ISO 10993-15, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 15: Qualitativer und quantitativer Nachweis von Abbauprodukten aus Metallen und Legierungen*

DIN EN ISO 14155-1, *Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen — Teil 1: Allgemeine Anforderungen*

DIN EN ISO 14155-2, *Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen — Teil 2: Klinische Prüfpläne*

— Leerseite —

Deutsche Fassung

**Biologische Beurteilung von Medizinprodukten —
Teil 10: Prüfungen auf Irritation und Allergien vom
verzögerten Typ
(ISO 10993-10:2002/Amd 1:2006)**

Biological evaluation of medical devices —
Part 10: Tests for irritation and delayed-type hypersensitivity —
(ISO 10993-10:2002/Amd 1:2006)

Évaluation biologique des dispositifs médicaux —
Partie 10: Essais d'irritation et d'hypersensibilité retardée —
(ISO 10993-10:2002/Amd 1:2006)

Diese Änderung A1 modifiziert die Europäische Norm EN ISO 10993-10:2002. Sie wurde vom CEN am 7. Juli 2006 angenommen.

Die CEN-Mitglieder sind gehalten, die CEN/CENELEC-Geschäftsordnung zu erfüllen, in der die Bedingungen festgelegt sind, unter denen diese Änderung in der betreffenden nationalen Norm, ohne jede Änderung, einzufügen 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 Änderung 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	5
Vorwort der Änderung A1	7
Einleitung.....	8
1 Anwendungsbereich	9
2 Normative Verweisungen.....	9
3 Begriffe	10
4 Allgemeine Grundsätze — Stufenweises Vorgehen	11
5 Überlegungen vor der Prüfung.....	12
5.1 Allgemeines.....	12
5.2 Materialtypen.....	12
5.2.1 Anfangsbetrachtungen	12
5.2.2 Keramiken, Metalle und Legierungen.....	13
5.2.3 Polymere.....	13
5.2.4 Materialien biologischer Herkunft.....	13
5.3 Informationen über die chemische Zusammensetzung	13
5.3.1 Allgemeines.....	13
5.3.2 Vorhandene Datenquellen	13
5.4 Materialcharakterisierung	13
6 Prüfungen auf Irritation.....	14
6.1 <i>in vitro</i> -Irritationsprüfungen	14
6.2 Bei Planung und Auswahl von <i>in vivo</i> -Prüfungen zu berücksichtigende Faktoren	14
6.3 Irritationsprüfung an der tierischen Haut.....	15
6.3.1 Prinzip	15
6.3.2 Prüfmaterial	15
6.3.3 Tiere und Haltung	15
6.3.4 Prüfverfahren	15
6.3.5 Beobachtung der Tiere.....	17
6.3.6 Beurteilung der Ergebnisse	18
6.3.7 Prüfbericht.....	19
6.4 Irritationsprüfung auf der menschlichen Haut	19
6.4.1 Einleitung.....	19
6.4.2 Vorbereitende Überlegungen	20
6.4.3 Prinzip	20
6.4.4 Verfahrensbeschreibung	21
6.4.5 Daten und Bericht.....	23
7 Sensibilisierungsprüfungen auf verzögerte Allergie	24
7.1 Auswahl der Prüfung.....	24
7.2 Wahl der Konzentrationen des Prüfmaterials.....	24
7.2.1 Allgemeines.....	24
7.2.2 Einführung.....	24
7.2.3 Provokation	25
7.3 Weitere wichtige Faktoren, die das Prüfergebnis beeinflussen können	25
7.4 Maximierungsverfahren der verzögerten Allergie.....	25
7.4.1 Prinzip	25
7.4.2 Vorbereitung des Prüfmaterials	25
7.4.3 Tiere und Haltung	25
7.4.4 Prüfverfahren	26
7.4.5 Beobachtung der Tiere.....	28
7.4.6 Auswertung der Ergebnisse	28
7.4.7 Prüfbericht.....	29

7.5	Prüfung auf verzögerte Allergien mit Okklusivläppchen	29
7.5.1	Prinzip.....	29
7.5.2	Prüfmaterial.....	29
7.5.3	Tiere und Haltung	29
7.5.4	Prüfverfahren	30
7.5.5	Beobachtung der Tiere	31
7.5.6	Auswertung der Ergebnisse.....	31
7.5.7	Prüfbericht	31
8	Schlüsselfaktoren bei der Interpretation des Prüfergebnisses.....	32
Anhang A (normativ)	Vorbereitung der Materialien zur Prüfung auf Irritation/Sensibilisierung.....	33
A.1	Allgemeines	33
A.2	Materialien für Exposition im direkten Kontakt.....	33
A.2.1	Feste Prüfmaterialien	33
A.2.2	Flüssige Prüfmaterialien.....	33
A.3	Extrakte der Prüfmaterialien	33
A.4	Lösemittel.....	34
A.5	Sterile Prüfmaterialien	34
Anhang B (normativ)	Spezielle Prüfungen auf Irritation.....	35
B.1	Allgemeines	35
B.2	Prüfung auf intrakutane (intradermale) Reaktionen	35
B.2.1	Prinzip.....	35
B.2.2	Ausschluss von der Prüfung	35
B.2.3	Prüfmaterial.....	35
B.2.4	Tiere und Haltung	35
B.2.5	Prüfverfahren	35
B.2.6	Beobachtung der Tiere	36
B.2.7	Beurteilung der Ergebnisse	37
B.2.8	Prüfbericht	38
B.3	Irritationsprüfung am Auge	38
B.3.1	Allgemeines	38
B.3.2	Prinzip.....	38
B.3.3	Ausschluss von der Prüfung	38
B.3.4	Prüfmaterial.....	38
B.3.5	Tiere und Haltung	39
B.3.6	Prüfverfahren	39
B.3.7	Beobachtung der Tiere	40
B.3.8	Auswertung der Ergebnisse.....	41
B.3.9	Prüfbericht	41
B.4	Irritationsprüfung an der Mundschleimhaut.....	43
B.4.1	Allgemeines	43
B.4.2	Prinzip.....	43
B.4.3	Ausschluss von der Prüfung	43
B.4.4	Prüfmaterial.....	43
B.4.5	Tiere und Haltung	43
B.4.6	Prüfverfahren	43
B.4.7	Beobachtung der Tiere	44
B.4.8	Beurteilung der Ergebnisse	44
B.4.9	Prüfbericht	46
B.5	Penile Irritationsprüfung.....	47
B.5.1	Allgemeines	47
B.5.2	Prinzip.....	47
B.5.3	Ausschluss von der Prüfung	47
B.5.4	Prüfmaterial.....	47
B.5.5	Tiere und Haltung	47
B.5.6	Prüfverfahren	47
B.5.7	Beobachtung der Tiere	48

	Seite
B.5.8 Beurteilung der Ergebnisse	48
B.5.9 Prüfbericht.....	49
B.6 Rektale Irritationsprüfung	49
B.6.1 Allgemeines	49
B.6.2 Prinzip	49
B.6.3 Ausschluss von der Prüfung.....	49
B.6.4 Prüfmaterial	49
B.6.5 Tiere und Haltung	50
B.6.6 Prüfverfahren	50
B.6.7 Beobachtung der Tiere.....	50
B.6.8 Beurteilung der Ergebnisse	51
B.6.9 Prüfbericht.....	51
B.7 Vaginale Irritationsprüfung	52
B.7.1 Allgemeines	52
B.7.2 Prinzip	52
B.7.3 Ausschluss von der Prüfung.....	52
B.7.4 Prüfmaterial	52
B.7.5 Tiere und Haltung	52
B.7.6 Prüfverfahren	52
B.7.7 Beobachtung der Tiere.....	53
B.7.8 Beurteilung der Ergebnisse	53
B.7.9 Prüfbericht.....	54
Anhang C (informativ) Hintergrundinformation	55
C.1 Hintergrundinformation zu den Irritationsprüfungen	55
C.2 Hintergrundinformation zu Sensibilisierungsprüfungen auf verzögerte Allergie	56
Anhang ZA (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der EU-Richtlinien 93/42/EWG und 90/385/EWG	59
Anhang ZB (normativ) Normative Verweisungen auf internationale Publikationen mit ihren entsprechenden europäischen Publikationen	60
Literaturhinweise	61

Vorwort

Dieses Dokument EN ISO 10993-10:2002 wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 194 „Biologische Beurteilung von Medizinprodukten“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 206 „Biokompatibilität von medizinischen und zahnmedizinischen Werkstoffen und Produkten“ erarbeitet, dessen Sekretariat vom NEN gehalten wird.

Dieses Dokument ersetzt EN ISO 10993-10:1995.

Diese Europäische Norm muss den Status einer nationalen Norm erhalten, entweder durch Veröffentlichung eines identischen Textes oder durch Anerkennung bis März 2003, und etwaige entgegenstehende nationale Normen müssen bis März 2003 zurückgezogen werden.

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

Zum Zusammenhang mit EG-Richtlinien siehe informativen Anhang ZA, der Bestandteil dieses Dokumentes ist.

Entsprechend der CEN/CENELEC-Geschäftsordnung sind die nationalen Normungsinstitute der folgenden Länder gehalten, diese Europäische Norm zu übernehmen: Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Luxemburg, Malta, Niederlande, Norwegen, Österreich, Portugal, Schweden, Schweiz, Spanien, die Tschechische Republik und das Vereinigte Königreich.

Anerkennungsnotiz

Der Text der Internationalen Norm ISO 10993-10 wurde vom CEN als Europäische Norm ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

ANMERKUNG Die normativen Verweisungen auf Internationale Normen sind im Anhang ZB (normativ) aufgeführt.

Die Reihe ISO 10993 „Biologische Beurteilung von Medizinprodukten“ besteht aus den folgenden Teilen:

- *Teil 1: Beurteilung und Prüfung*
- *Teil 2: Tierschutzbestimmungen*
- *Teil 3: Prüfungen auf Genotoxizität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität*
- *Teil 4: Auswahl von Prüfungen zur Wechselwirkung von Blut mit Fremdoberflächen*
- *Teil 5: Prüfungen auf in vitro-Zytotoxizität*
- *Teil 6: Prüfungen auf lokale Effekte nach Implantation*
- *Teil 7: Ethylenoxid-Sterilisationsrückstände*
- *Teil 8: Auswahl und Eignung von Referenzmaterialien für biologische Prüfungen*
- *Teil 9: Rahmen zur Identifizierung und Quantifizierung von möglichen Abbauprodukten*
- *Teil 10: Prüfungen auf Irritation und Allergien vom verzögerten Typ*
- *Teil 11: Prüfungen auf systemische Toxizität*

- *Teil 12: Probenvorbereitung und Referenzmaterialien*
- *Teil 13: Qualitativer und quantitativer Nachweis von Abbauprodukten in Medizinprodukten aus Polymeren*
- *Teil 14: Qualitativer und quantitativer Nachweis von keramischen Abbauprodukten*
- *Teil 15: Qualitativer und quantitativer Nachweis von Abbauprodukten aus Metallen und Legierungen*
- *Teil 16: Entwurf und Auslegung toxikokinetischer Untersuchungen hinsichtlich Abbauprodukten und Extrakten*
- *Teil 17: Verfahren zur Festlegung zulässiger Grenzwerte für herauslösbare Bestandteile aufgrund einer Gesundheits-/Risiko-Abschätzung*
- *Teil 18: Materialcharakterisierung*

Zukünftige Teile werden sich mit anderen relevanten Aspekten der biologischen Prüfung beschäftigen.

Dieser Teil der Reihe ISO 10993 ist die Harmonisierung einer Vielzahl von Normen und Leitfäden, einschließlich der BS 5736, OECD Leitfäden, Amerikanische Pharmakopöe und der Europäischen Pharmakopöe. Er ist als Basisdokument für die Wahl und Durchführung von Prüfungen vorgesehen, die die Beurteilung von Irritationen und empfindlichen Hautreaktionen in Bezug auf die Sicherheit von medizinischen Materialien und Medizinprodukten ermöglichen.

Der Anhang A bildet einen normativen Teil dieses Teils der Reihe ISO 10993. Die Anhänge B und C dienen nur zur Information.

Vorwort zur Änderung A1

Dieses Dokument (EN ISO 10993-10:2002/A1:2006) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 194 „Biologische Beurteilung von Medizinprodukten“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 206 „Biokompatibilität von medizinischen und zahnmedizinischen Werkstoffen und Produkten“ erarbeitet, dessen Sekretariat vom NNI gehalten wird.

Diese Änderung zur Europäischen Norm EN ISO 10993-10:2002 muss den Status einer nationalen Norm erhalten, entweder durch Veröffentlichung eines identischen Textes oder durch Anerkennung bis Januar 2007, und etwaige entgegenstehende nationale Normen müssen bis Januar 2007 zurückgezogen werden.

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.

Zum Zusammenhang mit EG-Richtlinien siehe informativen Anhang ZA, der Bestandteil dieses Dokuments ist.

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.

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO 10993-10:2002 wurde vom CEN als EN ISO 10993-10:2002/A1:2006 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Einleitung

Dieser Teil der ISO 10993 dient zur Einschätzung möglicher Gefährdungen durch den Kontakt mit aus Medizinprodukten austretenden chemischen Substanzen, die eine Reizung der Haut, der Schleimhäute und der Augen sowie eine verzögerte Kontaktallergie hervorrufen können.

Einige in Medizinprodukten verwendete Materialien sind überprüft worden, und ihr Irritationspotential für Haut oder Schleimhäute oder ihr Sensibilisierungspotential wurde dokumentiert. Andere Materialien und ihre chemischen Bestandteile sind nicht geprüft worden und können bei Kontakt mit biologischem Gewebe eine unerwünschte Wirkung hervorrufen. Der Hersteller ist daher verpflichtet, jedes Produkt vor der Marktfreigabe auf seine mögliche unerwünschte Wirkung zu beurteilen.

Traditionell werden Versuche mit kleinen Tieren als Hilfsmittel zur Vorhersagbarkeit der Reaktion des Menschen durchgeführt, bevor man am Menschen prüft. In letzter Zeit wurde dieses Schema sowohl durch *in vitro*-Versuche als auch durch Prüfungen am Menschen als Alternativen ergänzt. Trotz der Fortschritte und beträchtlicher Anstrengungen in dieser Hinsicht zeigt eine Übersicht der erhaltenen Befunde, dass bis jetzt keine zufrieden stellende *in vitro*-Untersuchung erarbeitet wurde, durch die die Notwendigkeit von *in vivo*-Versuchen entfallen könnte. In geeigneten Fällen wird die vorherige Anwendung von *in vitro*-Verfahren als Screening vor dem Tierversuch empfohlen. Um die Anzahl der verwendeten Tiere zu verringern, zeigt dieser Teil der ISO 10993 einen stufenweisen Prüfungsablauf mit Zusammenfassung und Analyse der Prüfergebnisse in jedem Versuchsstadium auf. Vor der Prüfung am Menschen ist normalerweise ein Tierversuch erforderlich.

Es ist vorgesehen dass diese Untersuchungen unter Anwendung der Guten Laborpraxis durchgeführt werden und mit den Bestimmungen über den Tierschutz übereinstimmen. Die statistische Analyse der Daten wird empfohlen und sollte, wenn angebracht, durchgeführt werden.

Die in diesem Teil der ISO 10993 aufgeführten Prüfungen sind wichtige Hilfsmittel für die Entwicklung von sicheren Produkten, vorausgesetzt, sie werden von ausgebildetem Personal durchgeführt und bewertet.

1 Anwendungsbereich

Dieser Teil der ISO 10993 beschreibt Verfahren für die Beurteilung von Medizinprodukten und ihren Bestandteilen hinsichtlich ihres Potentials, eine Irritation und eine Allergie vom verzögerten Typ hervorzurufen.

Dieser Teil der ISO 10993 enthält:

- a) vor der Prüfung durchzuführende Überlegungen;
- b) Einzelheiten zur Durchführung der Prüfungen und
- c) Schlüsselfaktoren für die Interpretation der Ergebnisse.

Anhang A enthält Anweisungen für die spezielle Vorbereitung von Materialien im Zusammenhang mit den genannten Prüfungen.

Zusätzliche Prüfungen, die speziell für intrakutan und im Bereich der Augen, der Mundhöhle, des Enddarms, des Penis oder der Vagina verwendete Produkte erforderlich sind, gibt der Anhang B.

2 Normative Verweisungen

Die folgenden normativen Dokumente enthalten Festlegungen, die durch Verweisung in diesem Text Bestandteil der vorliegenden Internationalen Norm sind. Bei datierten Verweisungen gelten spätere Änderungen oder Überarbeitungen dieser Publikation nicht. Anwender dieser Internationalen Norm werden jedoch gebeten, die Möglichkeit zu prüfen, die jeweils neuesten Ausgaben der nachfolgend angegebenen normativen Dokumente anzuwenden. Bei undatierten Verweisungen gilt die letzte Ausgabe des in Bezug genommenen normativen Dokuments. Mitglieder von ISO und IEC führen Verzeichnisse der gültigen Internationalen Normen.

ISO 10993-1:1997, *Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and testing*

ISO 10993-2, *Biological evaluation of medical devices — Part 2: Animal welfare requirements*

ISO 10993-9, *Biological evaluation of medical devices — Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products*

ISO 10993-12, *Biological evaluation of medical devices — Part 12: Sample preparation and reference materials*

ISO 10993-13, *Biological evaluation of medical devices — Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices*

ISO 10993-14, *Biological evaluation of medical devices — Part 14: Identification and quantification of degradation products from ceramics*

ISO 10993-15, *Biological evaluation of medical devices — Part 15: Identification and quantification of degradation products from metals and alloys*

ISO 10993-18, *Biological evaluation of medical devices — Part 18: Chemical characterization of materials*

ISO 14155-1, *Clinical investigation of medical devices for human subjects — Part 1: General requirements*

ISO 14155-2, *Clinical investigation of medical devices for human subjects — Part 2: Clinical investigation plans*

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Teils von ISO 10993 gelten die in ISO 10993-1 angegebenen Begriffe sowie die folgenden:

3.1

Allergen

sensibilisierende Substanz

Substanz/Material, die/das eine spezifische Hypersensibilisierung auslösen kann, so dass bei späterer Exposition gegenüber derselben Substanz/desselben Materials charakteristische allergische Nebenwirkungen entstehen

3.2

Blindflüssigkeit

Flüssigkeit, die auf die gleiche Weise wie die zur Herstellung der Prüfflüssigkeit dienende behandelt wird, jedoch ohne Prüfmaterial, und die zur Bestimmung der Hintergrundreaktion der Prüfflüssigkeit dient

3.3

Provokation

Hervorrufen der Reaktion

Verfahren nach der Einführungsphase, bei dem die immunologischen Auswirkungen nachfolgender Expositionen eines einzelnen Lebewesens gegenüber der induzierten Substanz untersucht werden

3.4

Korrosion

langsame Zerstörung der Struktur oder der Substanz eines Gewebes

ANMERKUNG Einwirkung einer stark reizenden Substanz

3.5

Hypersensibilisierung des verzögerten Typs

Einführung eines speziellen T-Zellvermittelten immunologischen Gedächtnisses für ein Allergen, dem ein einzelnes Lebewesen ausgesetzt wird, das zu einer hypersensiblen Reaktion des verzögerten Typs, nach dem zweiten Kontakt mit dem Allergen, führt

3.6

Dosis

die einmalig dem Prüfsystem verabreichte Menge

3.7

Erythem

Rötung der Haut oder Schleimhaut

3.8

Schorf

Kruste bzw. Schuppung oder entfärbte schuppige Hautstelle

3.9

Einführung

Prozess, der zur Erzeugung eines veränderten Zustands der immunologischen Reaktivität eines einzelnen Lebewesens gegenüber einer spezifischen Substanz führt

3.10

reizende Substanz

Substanz, die eine Reizung hervorruft

3.11**Irritation**

örtliche unspezifische entzündliche Reaktion durch einmalige, wiederholte oder dauernde Einwirkung einer Substanz/eines Materials

3.12**Nekrose**

Tod einer oder mehrerer Zellen oder eines Teils eines Gewebes oder Organs, der zu einem irreversiblen Schaden führt

3.13**Negativkontrolle**

Material oder Substanz, mit dem/der bei Prüfung nach dem beschriebenen Verfahren die Eignung des Verfahrens zur Erzielung des Ergebnisses einer reproduzierbaren, in geeignetem Maße negativen, nichtreaktiven oder Hintergrundreaktion im Prüfsystem nachgewiesen wird

3.14**Ödem**

Schwellung infolge anomaler Flüssigkeitsinfiltration in die Gewebe

3.15**Positivkontrolle**

Material oder Substanz, mit dem/der bei Prüfung nach dem beschriebenen Verfahren die Eignung des Verfahrens zur Erzielung des Ergebnisses einer reproduzierbaren, in geeignetem Maße positiven oder reaktiven biologischen Reaktion im Prüfsystem nachgewiesen wird

3.16**Lösemittel**

Material oder Substanz, das/die zur Befeuchtung, Verdünnung, Suspension, Extraktion oder Lösung der Prüfsubstanz/des Prüfmaterials verwendet wird

BEISPIEL Chemikalie, Trägersubstanz, Medium usw.

3.17**Prüfmaterial**

Material, Produkt, Anteil oder Bestandteil eines Produkts, das/der als Probe für die biologische oder chemische Prüfung entnommen wird

3.18**Prüfprobe**

Extrakt oder Anteil des Prüfmaterials, der der biologischen oder chemischen Prüfung unterzogen wird

3.19**Geschwür**

offene Wunde durch Verlust oberflächlicher Gewebsschichten

4 Allgemeine Grundsätze — Stufenweises Vorgehen

Die zur Verfügung stehenden Verfahren zur Prüfung der Irritation und Sensibilisierung wurden spezifisch entwickelt, um das Potential der Substanz zur Irritation der Haut und zur Sensibilisierung nachzuweisen. Eine Voraussage für sonstige Typen nachteiliger Wirkungen ist durch diese Prüfungen im Allgemeinen nicht möglich.

Dieser Teil der ISO 10993 fordert ein stufenweises Vorgehen, das einen oder alle der folgenden Schritte enthält:

- a) Charakterisierung des Prüfmaterials, die eine chemische Charakterisierung und eine Analyse der Probe nach den allgemeinen Grundsätzen, wie in ISO 10993-9, ISO 10993-13, ISO 10993-14, ISO 10993-15 und ISO 10993-18 beschrieben, erfordert.
- b) Literaturstudie, die eine Bewertung der chemischen und physikalischen Eigenschaften und die Gewinnung von Informationen über die Irritation und Sensibilisierung durch alle Bestandteile des Produkts sowie über strukturell nahe stehende Chemikalien und Materialien beinhaltet.
- c) Überlegung, dass *in vitro*-Untersuchungen gegenüber *in vivo*-Prüfungen als vorrangig angesehen werden und diese in dem Maß ersetzen, wenn neue *in vitro*-Verfahren verfügbar und validiert sind. Zurzeit gibt es keine validierten *in vitro*-Prüfungen (außer einfachen Screeningverfahren) zum Nachweis reizender oder sensibilisierender Substanzen.
- d) *in vivo*-Untersuchungen am Tier

Eine Prüfung mit einer Positiv-Kontrollsubstanz für die Sensibilisierung der Haut ^[7] muss mindestens alle sechs Monate mit einem Minimum von zehn Prüftieren und fünf Kontrolltieren vom Prüflabor durchgeführt werden, um das Prüfsystem zu validieren und eine Positivreaktion zu demonstrieren.

ANMERKUNG 1 Es können weniger Tiere verwendet werden, wenn eine Prüfung mit einer Positiv-Kontrollsubstanz häufiger als alle sechs Monate durchgeführt wird. Mindestens fünf Tiere mit einer positiven Substanz und fünf Kontrolltiere sollten verwendet werden.

ANMERKUNG 2 Es werden *in vivo*-Akutversuche am Tier unternommen, um Materialien zu prüfen, die nicht schon in den Stufen a) und b) als schwer reizend oder stark sensibilisierend eingestuft wurden. Materialien, die bei einer einmaligen Exposition keine akute hautreizende Wirkung zeigen, können nach wiederholten Expositionsversuchen weiter beurteilt werden.

- e) nichtinvasive Prüfungen am Menschen/klinische Versuche

Wenn für das Material nachgewiesen wurde, dass es bei Tieren nicht reizend, sensibilisierend oder toxisch wirkt, können Studien zur Hautirritation beim Menschen erwogen werden.

5 Überlegungen vor der Prüfung

5.1 Allgemeines

Es ist wichtig zu betonen, dass Überlegungen vor der Prüfung zu dem Schluss führen können, dass die Prüfung auf Irritation und/oder Sensibilisierung nicht notwendig ist.

Es gelten die Anforderungen von Abschnitt 5 von ISO 10993-1 und die folgenden Unterabschnitte.

5.2 Materialtypen

5.2.1 Anfangsbetrachtungen

Es muss in Betracht gezogen werden, dass während der Herstellung und der Montage von Medizinprodukten zusätzliche chemische Substanzen als Bearbeitungshilfen angewendet werden können, z. B. Schmiermittel oder Trennmittel für die Lösung aus Formen. Zusätzlich zu den chemischen Bestandteilen des Ausgangsmaterials und den Bearbeitungshilfen können in einem Endprodukt auch Rückstände von Klebe- oder Lösemitteln aus dem Zusammenbau wie auch Rückstände von Sterilisierungsmitteln oder beim Sterilisationsverfahren entstehende Reaktionsprodukte vorhanden sein. Ob diese Verbindungen eine Gefährdung oder ein Risiko für die Gesundheit darstellen, hängt von den Merkmalen der Endprodukte hinsichtlich Substanzaustritten oder Abbauvorgängen ab.

5.2.2 Keramiken, Metalle und Legierungen

Diese Werkstoffe sind normalerweise im Hinblick auf die Anzahl chemischer Bestandteile weniger komplex als Polymere und Materialien biologischer Herkunft.

5.2.3 Polymere

Diese Werkstoffe sind im Hinblick auf ihre chemische Zusammensetzung normalerweise komplexer als die in 5.2.1 angegebenen. Es kann eine Anzahl von Zusatzstoffen vorhanden sein, und der Grad der vollständigen Polymerisation unterschiedlich sein.

5.2.4 Materialien biologischer Herkunft

Diese Materialien sind von sich aus in ihrer Zusammensetzung komplex. Sie enthalten oft auch Rückstände aus der Bearbeitung, z. B. Vernetzer und antimikrobiell wirkende Substanzen. Biologische Materialien können von Probe zu Probe nicht übereinstimmend sein.

Die Verfahren in diesem Teil der ISO 10993 sind nicht für die Prüfung von Materialien biologischer Herkunft ausgelegt und können deshalb weniger geeignet sein. Zum Beispiel betrachten die Prüfungen in diesem Teil der ISO 10993 nicht die Kreuzsensibilisierung zwischen einzelnen Spezies.

5.3 Informationen über die chemische Zusammensetzung

5.3.1 Allgemeines

Es sind vollständige qualitative Daten über die chemischen Bestandteile des Materials nachzuweisen. Wo es für die biologische Sicherheit von Bedeutung ist, sind auch quantitative Daten zu erfassen. Falls quantitative Daten nicht erfasst werden, muss die Begründung gerechtfertigt und dokumentiert werden.

5.3.2 Vorhandene Datenquellen

Qualitative und quantitative Informationen über die Zusammensetzung müssen, falls möglich, über den Lieferanten des Ausgangsmaterials beschafft werden.

Bei Polymeren ist oft der Zugang zu Patentangaben erforderlich; Vorkehrungen für die Übermittlung und die Verwendung solcher vertraulicher Informationen sollten getroffen werden.

Die qualitativen Angaben über alle weiteren Zusatzstoffe bei der Bearbeitung (z. B. Trennmittel für die Lösung aus Formen) müssen ebenfalls bei geeigneten Beteiligten der Herstellungskette erfragt werden, einschließlich von Materialien umwandelnden Firmen und Herstellern einzelner Bestandteile.

In Abwesenheit jeglicher Daten über die Zusammensetzung wird empfohlen, eine Literaturstudie über die Beschaffenheit des Ausgangsmaterials und jeglicher Additive durchzuführen, um bei der Auswahl des am besten anzuwendenden Verfahrens für die Analyse zu helfen.

ANMERKUNG Die Zusammensetzung von Keramiken, Metallen und Legierungen kann mit ISO- oder ASTM-Werkstoffnormen übereinstimmen und/oder kann vom Anwender festgelegt werden. Um jedoch vollständige qualitative und quantitative Einzelheiten über die Zusammensetzung zu gewinnen, kann es erforderlich sein, diese beim Lieferanten oder Hersteller des Ausgangsmaterials und auch bei Herstellern weiterer Bestandteile anzufordern, um sicherzustellen, dass auch die Identität von Bearbeitungshilfen festgestellt wird. Eine weitere Datenquelle sind Materialhauptkarteien, wie sie bei den für die Bestimmungen zuständigen Behörden bereitgehalten werden, falls sie zugänglich sind.

5.4 Materialcharakterisierung

Wenn Einzelheiten über die Zusammensetzung nicht zur Verfügung stehen, nur qualitative Angaben zugänglich sind, oder erwartet werden, dass sich während des Herstellungsverfahrens neue oder unbekannte Substanzen entwickeln, kann es erforderlich sein, die Analyse eines Materials durchzuführen.

Es sind für das zu untersuchende Material geeignete Analyseverfahren anzuwenden. Alle Analysetechniken müssen gerechtfertigt und validiert sein und im Bericht erfasst werden; falls nicht schon bekannt, müssen die pH-Werte der Substanz (chemische Lösungen) vor jeder *in vivo*- oder *in vitro*-Prüfung gemessen werden, falls dies möglich ist. Die chemische (sowohl qualitative als auch quantitative) Analyse von Extrakten kann nützliche Angaben erbringen. In diesem Zusammenhang sollte auch betont werden, dass die chemische Analyse des Extrakts Ergebnisse erbringen kann, die eine Prüfung auf Irritation und Sensibilisierung unnötig machen, da Angaben über das Irritations- und Sensibilisierungspotential der in der Extraktlösung vorhandenen Verbindungen gewonnen werden können.

6 Prüfungen auf Irritation

6.1 *in vitro*-Irritationsprüfungen

Zwei *in vitro* Prüfverfahren, die Transcutaneous Electrical Resistance (TER)-Prüfung an Rattenhaut und die EPISKIN-Prüfung, wurden international als alternative Prüfungen validiert, um die Hautkorrosion durch Chemikalien zu bewerten. Jedoch existiert bis jetzt kein validiertes Verfahren, um Hautirritationen zu bewerten.

Parallel zur Suche nach alternativen Verfahren haben nationale und internationale Organisationen weiter an der Entwicklung und Validierung von *in vitro* Irritationsprüfungen gearbeitet; andere haben Verfahren zur Quantifizierung der Reaktionen von Tieren und des Menschen entwickelt, um durch Anwendung nicht invasiver Techniken Endpunkte besser definieren zu können. Siehe Anhang C.1.

6.2 Bei Planung und Auswahl von *in vivo*-Prüfungen zu berücksichtigende Faktoren

Die Prüfung von Medizinprodukten auf Irritation kann mit dem Endprodukt und/oder mit Extrakten aus diesem erfolgen.

Zu den Faktoren, die die Ergebnisse der Untersuchungen auf Irritation beeinflussen, zählen die folgenden:

- a) die Beschaffenheit des Prüfplättchens (Prüfläppchens);
- b) die Dosis des Prüfmateri als;
- c) die Aufbringungsmethode des Prüfmateri als;
- d) der Grad des Luftabschlusses des Plättchens;
- e) der Anwendungsort;
- f) die Dauer und Anzahl der Expositionen und
- g) die bei der Beurteilung der Prüfergebnisse angewendeten Techniken.

Zusätzliche Hintergrundinformationen gibt Anhang C.

Während eine gesteigerte Flexibilität es dem Untersucher ermöglicht, die Empfindlichkeit der Prüfung zu erhöhen, um sie den Anwendungsbedingungen und der Einwirkung auf die Prüfpopulation anzupassen, trägt die Beständigkeit der Verfahrensdurchführung zur Vergleichbarkeit der Prüfergebnisse mit unterschiedlichen Materialien und aus unterschiedlichen Laboratorien bei.

In die Prüfverfahren zur Bewertung von Medizinprodukten und Materialien zur wiederholten und/oder Langzeitanwendung wurden besondere Maßnahmen eingearbeitet. Die Studie muss so geplant werden, dass der für die klinische Anwendung vorgesehene Kontakt (Dauer und/oder Konzentration) vervielfacht wird. Dies muss bei der Beurteilung des Ergebnisses berücksichtigt werden.

Wenn der pH-Wert des Prüfmateri als kleiner oder gleich 2 oder größer oder gleich 11,5 ist, muss das Material als reizerzeugend bezeichnet werden, und eine weitere Prüfung ist nicht erforderlich. Die experimentellen Beweise lassen jedoch daran denken, dass die Azidität oder Alkalität des Prüfmateri als nicht die einzigen Faktoren sind, die im Zusammenhang mit der Fähigkeit einer Substanz zur Erzeugung schwerer Schäden in Betracht gezogen werden müssen. Die Konzentration des Prüfmateri als, seine Kontaktdauer und viele andere physikalische und chemische Eigenschaften sind ebenso wichtig.

ANMERKUNG Für Produkte, die auf normaler und anomaler Haut umfangreich angewandt werden sollen, wird normalerweise kein bedeutsames Schädigungsrisiko zugelassen; jedoch sind viele Produkte trotz eines Irritationspotentials wegen ihrer therapeutischen Vorteile oder vorgesehener biologischer Aktivität völlig vertretbar.

6.3 Irritationsprüfung an der tierischen Haut

6.3.1 Prinzip

Eine Beurteilung über die Fähigkeit des geprüften Materials, eine Irritation der Haut hervorzurufen, wird in einem relevanten Tiermodell nachgewiesen.

Das Kaninchen ist das bevorzugte Versuchstier.

6.3.2 Prüfmateri als

Wenn das Prüfmateri als ein fester oder flüssiger Stoff ist, ist es nach den Festlegungen in Anhang A vorzubereiten.

Um die Sensibilisierung der Probe zu demonstrieren, ist es ratsam, zusätzlich zur negativen Kontrolle eine positive Kontrolle bei jedem Tier mit einzubeziehen. Da es je zwei Prüf- und Kontrollstellen an jedem Tier gibt, dürfen maximal zwei zu prüfende Materialien zusammen mit den Kontrollmaterialien aufgebracht werden, vorausgesetzt, der gleiche Träger wird benutzt.

6.3.3 Tiere und Haltung

Es sind gesunde junge erwachsene Albinokaninchen beiderlei Geschlechts aus einem einzigen Stamm, mit einem Gewicht nicht unter 2 kg, zu verwenden.

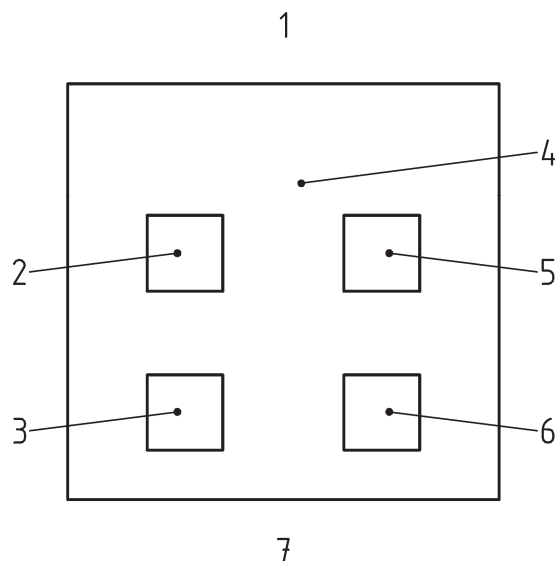
Die Tiere müssen nach den Festlegungen in ISO 10993-2 eingewöhnt und gepflegt werden.

Falls eine Irritation erwartet wird, muss in Erwägung gezogen werden, ein Tier zur Vorüberwachung zu prüfen. Wenn keine deutlich ausgeprägte positive Reaktion (Grad 2 oder höher für Erythem oder Ödem, siehe Tabelle 1) beobachtet wird, sind mindestens zwei weitere Tiere zu prüfen. Wenn keine Reaktion erwartet wird, dürfen die Eingangsprüfungen an drei Tieren durchgeführt werden. Falls die Reaktion bei Prüfung von mindestens drei Tieren doppeldeutig ist, muss eine zusätzliche Prüfung in Betracht gezogen werden.

6.3.4 Prüfverfahren

6.3.4.1 Vorbereitung der Tiere

Die Beschaffenheit der Haut ist ein kritischer Faktor. Es sind nur Tiere mit gesunder unversehrter Haut zu verwenden. 24 h bis 4 h vor der Prüfung wird das Fell am Rücken der Tiere in genügendem Abstand beiderseits der Wirbelsäule zur Substanzaufbringung und Beobachtung an allen Prüferten kurz geschoren (Fläche von etwa 10 cm × 15 cm). Das Fell darf nachgeschnitten werden, um die Beobachtung und/oder wiederholte Exposition zu gewährleisten. Geschultes Personal darf Enthaarungsmittel verwenden, sofern das Verfahren im Prüflabor validiert wurde. Bei Erfordernis einer wiederholten Exposition gegenüber der Substanz sind, bei Wiederholung über höchstens 21 Tage, die Arbeitsgänge nach 6.3.4.2, 6.3.4.3 oder 6.3.4.4 durchzuführen.



Legende

- 1 kraniale Seite
- 2 Auflage der Prüfsubstanz
- 3 Auflage der Kontrollsubstanz
- 4 geschorener Bereich des Rückens
- 5 Auflage der Kontrollsubstanz
- 6 Auflage der Prüfsubstanz
- 7 kaudale Seite

Bild 1 — Auflagestellen auf der Haut

6.3.4.2 Aufbringung einer pulverförmigen oder flüssigen Probe

Auf jeden Prüfort der Haut sind 0,5 g oder 0,5 ml Prüfmaterial direkt entsprechend Bild 1 aufzubringen. Für feste oder hydrophobe Materialien besteht nicht die Notwendigkeit der Befeuchtung. Eine pulverförmige Substanz sollte vor der Aufbringung leicht mit Wasser oder einem anderen geeigneten Lösemittel angefeuchtet werden (siehe Anhang A).

Die Aufbringungsorte sind mit einem nicht abschließenden Verband (z. B. einer absorbierenden Mullplatte) von 25 mm × 25 mm Größe zu bedecken, und das Gesamtgebiet ist für mindestens 4 h mit einer (teildurchlässigen oder abschließenden) Binde zu umwickeln. Am Ende der Einwirkzeit werden die Verbände entfernt und die Einzelpositionen mit einem dauerhaften Schreibmittel markiert. Rückstände der Prüfsubstanz sind mit geeigneten Mitteln zu entfernen, wie durch Waschen mit lauwarmem Wasser oder einem anderen geeigneten nicht reizenden Lösemittel, danach wird sorgfältig abgetrocknet.

6.3.4.3 Aufbringung von Extrakten und Extraktionsflüssigkeiten

Die geeignete(n) Extrakt(e) sind auf die absorbierende Mullplatten von 25 mm × 25 mm Größe aufzubringen. Eine ausreichende Menge, um die Platte zu tränken ist zu benutzen, normalerweise 0,5 ml je Prüfmuster. Auf jede Seite des Tieres wird eine Platte entsprechend Bild 1 aufgelegt. Eine Kontroll-Mullplatte, die mit der Extraktionsflüssigkeit befeuchtet ist, wird wie in Bild 1 gezeigt, auf jede Seite aufgelegt.

Die Aufbringungsorte sind für mindestens 4 h mit einer (teildurchlässigen oder abschließenden) Binde zu umwickeln. Am Ende der Einwirkzeit werden die Verbände entfernt und die Einzelpositionen mit einem dauerhaften Schreibmittel markiert. Rückstände der Prüfsubstanz sind mit geeigneten Mitteln zu entfernen, wie durch Waschen mit lauwarmem Wasser oder einem anderen geeigneten nicht reizenden Lösemittel, danach wird sorgfältig abgetrocknet.

6.3.4.4 Aufbringen von festem Probenmaterial

Die Proben des Prüfmateri als werden direkt auf die Haut der beiden Körperseiten jedes Kaninchens entsprechend Bild 1 aufgelegt. In gleicher Weise werden an jedem Kaninchen die Kontrollproben aufgebracht. Bei Prüfung von Feststoffen (die pulverisiert werden können, wenn man es für notwendig erachtet) muss die Prüfsubstanz ausreichend mit Wasser oder erforderlichenfalls einem alternativen Lösemittel befeuchtet werden, um einen guten Kontakt mit der Haut zu sichern (siehe Anhang A). Bei Verwendung von Lösemitteln muss der Einfluss des Mittels auf die Hautreizung durch die Prüfsubstanz berücksichtigt werden.

Die Aufbringungsorte sind mit nicht abschließenden Verbänden (z. B. einer Mullplatte) von 25 mm × 25 mm Größe zu bedecken, und das Gesamtgebiet ist für mindestens 4 h mit einer (teildurchlässigen oder abschließenden) Binde zu umwickeln. Am Ende der Einwirkzeit werden die Verbände entfernt und die Einzelpositionen mit wasserfester Tinte markiert. Rückstände der Prüfsubstanz sind mit geeigneten Mitteln zu entfernen, wie durch Waschen mit lauwarmem Wasser oder einem anderen geeigneten nicht reizenden Lösemittel, danach wird sorgfältig abgetrocknet.

6.3.5 Beobachtung der Tiere

6.3.5.1 Allgemeines

Die Verwendung von natürlichem oder vollspektralem Licht wird empfohlen, um Hautreaktion sichtbar zu machen. Die Hautreaktionen hinsichtlich Erythem und Ödem sind nach dem in Tabelle 1 angegebenen Einstufungssystem zu beschreiben und einzustufen; dies erfolgt für jeden Prüfort und jeden Zeitabstand der Untersuchung, die Ergebnisse sind für den Prüfbericht aufzuzeichnen.

ANMERKUNG In bestimmten Fällen können histologische wie auch nicht invasive Untersuchungstechniken zur Bewertung der Hautreaktion(en) zur Unterstützung herangezogen werden.

Tabelle 1 — Bewertungssystem für die Hautreaktionen

Reaktion	Erstirritation Bewertung
Erythem- und Schorfbildung	
Kein Erythem	0
Sehr leichtes Erythem (kaum wahrnehmbar)	1
Gut ausgeprägtes Erythem	2
Mäßiges Erythem	3
Schweres Erythem (tiefrot, Farbe „Rote Rüben“) bis zu leichter Schorfbildung (verhindert die Beurteilung des Erythems)	4
Ödembildung	
Kein Ödem	0
Sehr leichtes Ödem (kaum wahrnehmbar)	1
Gut ausgeprägtes Ödem (durch deutliche Erhabenheit gut ausgeprägte Ränder)	2
Mäßiges Ödem (etwa 1 mm erhöht)	3
Schweres Ödem (über 1 mm erhöht und über das Expositionsgebiet hinausgehend)	4
Möglicher Gesamtpunktwert für die Irritation	8
Andere Schädigungen an den Hautstellen müssen festgehalten und berichtet werden.	