

DIN EN ISO 10993-12



ICS 11.100.20

Ersatz für
DIN EN ISO 10993-12:2009-08

**Biologische Beurteilung von Medizinprodukten –
Teil 12: Probenvorbereitung und Referenzmaterialien
(ISO 10993-12:2012);
Deutsche Fassung EN ISO 10993-12:2012**

Biological evaluation of medical devices –
Part 12: Sample preparation and reference materials (ISO 10993-12:2012);
German version EN ISO 10993-12:2012

Évaluation biologique des dispositifs médicaux –
Partie 12: Préparation des échantillons et matériaux de référence (ISO 10993-12:2012);
Version allemande EN ISO 10993-12:2012

Gesamtumfang 33 Seiten

Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO) im DIN

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (EN ISO 10993-12:2012) wurde vom Technischen Komitee CEN/TC 206 „Biologische Beurteilung von Medizinprodukten“ (Sekretariat: NEN, Niederlande) aus der Arbeit des Technischen Komitees 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 Arbeitsausschuss NA 027-02-12 AA „Biologische Beurteilung von Medizinprodukten“ zuständig.

DIN EN ISO 10993 besteht unter dem allgemeinen Titel *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten* aus folgenden Teilen:

- *Teil 1: Beurteilung und Prüfungen im Rahmen eines Risikomanagementsystems*
- *Teil 2: Tierschutzbestimmungen*
- *Teil 3: Prüfungen auf Genotoxizität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität*
- *Teil 4: Auswahl von Prüfungen zur Wechselwirkung mit Blut*
- *Teil 5: Prüfungen auf in-vitro-Zytotoxizität*
- *Teil 6: Prüfungen auf lokale Effekte nach Implantation*
- *Teil 7: Ethylenoxid-Sterilisationsrückstände*
- *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: Nachweis zulässiger Grenzwerte für herauslösbare Bestandteile*
- *Teil 18: Chemische Charakterisierung von Werkstoffen*

Zu dieser Internationalen Normenreihe gehören die folgenden Technischen Spezifikationen, die nicht als Deutsche Normen übernommen wurden:

ISO/TS 10993-19, *Biological evaluation of medical devices — Part 19: Physico-chemical, morphological and topographical characterization of materials*

ISO/TS 10993-20, *Biological evaluation of medical devices — Part 20: Principles and methods for immunotoxicology testing of medical devices*

Für die in diesem Dokument zitierten Internationalen Normen wird im Folgenden auf die entsprechenden Deutschen Normen hingewiesen:

ISO 10993 (all parts) siehe DIN EN ISO 10993 (alle Teile)

ISO 14971 siehe DIN EN ISO 14971

Änderungen

Gegenüber DIN EN ISO 10993-12:2009-08 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

- a) Aufnahme eines neuen Abschnitts 10.3.12 mit einer Anleitung für unlösliche Materialien, wenn die verwendeten Standardextraktionsverfahren nicht geeignet sind;
- b) Aufnahme eines informativen Anhangs D über die vollständige Extraktion von Polymermaterialien für die biologische Beurteilung.

Frühere Ausgaben

DIN EN ISO 10993-12: 1996-12, 2005-03, 2008-02, 2009-08

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

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

DIN EN ISO 14971, *Medizinprodukte — Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte*

Deutsche Fassung

Biologische Beurteilung von Medizinprodukten - Teil 12:
Probenvorbereitung und Referenzmaterialien (ISO 10993-
12:2012)

Biological evaluation of medical devices - Part 12: Sample
preparation and reference materials (ISO 10993-12:2012)

Évaluation biologique des dispositifs médicaux - Partie 12:
Préparation des échantillons et matériaux de référence
(ISO 10993-12:2012)

Diese Europäische Norm wurde vom CEN am 30. Juni 2012 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 des CEN-CENELEC 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, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, der ehemaligen jugoslawischen Republik Mazedonien, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Kroatien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, den Niederlanden, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, der Schweiz, der Slowakei, Slowenien, Spanien, der Tschechischen Republik, der Türkei, Ungarn, dem Vereinigten Königreich und Zypern.



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

Management-Zentrum: Avenue Marnix 17, B-1000 Brüssel

Inhalt

	Seite
Vorwort	4
Einleitung	5
1 Anwendungsbereich	6
2 Normative Verweisungen	6
3 Begriffe	6
4 Allgemeine Anforderungen	8
5 Referenzmaterialien (RM)	9
5.1 Allgemeines	9
5.2 Zertifizierung von RM für die biologische Sicherheitsprüfung.....	9
6 Anwendung von RM als Kontrollproben	9
7 Auswahl der Prüfmuster	10
8 Herstellung der Prüfmuster und der RM	10
9 Auswahl von repräsentativen Teilstücken aus einem Medizinprodukt	10
10 Herstellung von Extrakten aus den Mustern	11
10.1 Allgemeines	11
10.2 Extraktionsgefäße	11
10.3 Extraktionsbedingungen und -verfahren	11
10.4 Extraktionsbedingungen für die Abschätzung des Gefährdungspotenzials und zur Risikobewertung bei Anwendung intensivierter Bedingungen (Hinweise, die in Bezug auf Anhang D in Betracht zu ziehen sind)	14
11 Aufzeichnungen	15
Anhang A (informativ) Kontrollproben	16
Anhang B (informativ) Allgemeine Grundsätze und Praktiken zur Vorbereitung der Prüfmuster und zur Probenauswahl	18
Anhang C (informativ) Grundsätze zur Extraktion von Prüfmustern	20
Anhang D (informativ) Erschöpfende Extraktion von Polymermaterialien für die biologische Beurteilung	23
D.1 Allgemeines	23
D.2 Auswahl von geeigneten Lösungsmittels für extrahierbare LMWCs aus Medizinprodukten aus Polymeren	24
D.3 Andere Punkte, die für das Design der Extraktionsbedingung berücksichtigt werden sollten	24
D.4 Verwendung des ermittelten Rückstands bei der erschöpfenden Extraktion für die biologische Beurteilung	25
Literaturhinweise	26
Anhang ZA (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der EU-Richtlinie 93/42 EWG über Medizinprodukte	28
Anhang ZB (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der EU-Richtlinie 90/385/EWG über aktive implantierbare Medizinprodukte	29

Tabellen

Tabelle 1 — Standardoberflächen und Volumen des Extraktionsmediums.....	13
Tabelle A.1 — Beispiele verfügbarer RM und Kontrollen.....	16
Tabelle ZA.1 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den Richtlinie 93/42/EWG über Medizinprodukte	28
Tabelle ZB.1 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und der Richtlinie 90/385/EWG über aktive implantierbare Medizinprodukte	29

Vorwort

Dieses Dokument (EN ISO 10993-12:2012) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 194 „Biological evaluation of medical devices“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 206 „Biologische Beurteilung von Medizinprodukten“ erarbeitet, dessen Sekretariat vom NEN gehalten wird.

Diese Europäische Norm muss den Status einer nationalen Norm erhalten, entweder durch Veröffentlichung eines identischen Textes oder durch Anerkennung bis Januar 2103, und etwaige entgegenstehende nationale Normen müssen bis Januar 2103, zurückgezogen werden.

Es wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass einige Texte dieses Dokuments Patentrechte berühren können. CEN [und/oder CENELEC] sind nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren.

Dieses Dokument ersetzt EN ISO 10993-12:2009.

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 EU-Richtlinien siehe informative Anhänge ZA und ZB, die Bestandteile dieses Dokuments sind.

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

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO 10993-12:2012 wurde vom CEN als EN ISO 10993-12:2012 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Einleitung

Dieser Teil der ISO 10993 legt Verfahren zur Probenvorbereitung fest und stellt Anforderungen und einen Leitfaden zur Auswahl von Referenzmaterialien für die biologische Beurteilung von Medizinprodukten zur Verfügung.

Es ist wichtig, dass Verfahren zur Probenvorbereitung sowohl die biologischen Bewertungsverfahren als auch die zu bewertenden Materialien berücksichtigen. Jedes biologische Prüfverfahren erfordert eine Auswahl von Materialien, Extraktionsmitteln und -bedingungen.

Dieser Teil der ISO 10993 beruht — soweit möglich — auf existierenden nationalen und internationalen Vorschriften, Bestimmungen und Normen. Er wird regelmäßig überprüft und überarbeitet.

1 Anwendungsbereich

Der vorliegende Teil der ISO 10993 legt Anforderungen fest und gibt Anleitungen zu Verfahren, die bei der Probenvorbereitung und bei der Auswahl von Referenzmaterialien für die biologische Prüfung von Medizinprodukten nach einem oder mehreren Teilen der ISO 10993 zu befolgen sind. Dieser Teil der ISO 10993 bezieht sich insbesondere auf Folgendes:

- Auswahl der Prüfmuster,
- Auswahl repräsentativer Teile eines Medizinproduktes,
- Probenvorbereitung,
- Kontrollen der Prüfmethoden,
- Auswahl und Anforderungen an die Referenzmaterialien und
- Herstellung der Extrakte.

Dieser Teil der ISO 10993 ist nicht anwendbar auf lebende Zellen, kann aber für Materialien und Produktkomponenten für Kombinationsprodukte, die lebende Zellen enthalten, zutreffend sein.

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).

ISO 10993 (alle Teile), *Biological evaluation of medical devices*

ISO 14971, *Medical devices — Application of risk management to medical devices*

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die folgenden Begriffe.

3.1 beschleunigte Extraktion
Extraktion, die für die Messung der herauslösbaren oder extrahierbaren Bestandteile eines Medizinproduktes oder eines Materials unter Bedingungen vorgesehen ist, unter denen die Zeit, in der die Substanzen in das Medium abgegeben werden, abgekürzt wird, aber keine chemische Veränderung der Substanzen, die extrahiert werden, verursacht

BEISPIEL Erhöhte Temperatur, Rühren, Wechsel des Extraktionsmittels.

3.2 Blindlösung
Extraktionsmittel ohne Prüfmateriel, aufbewahrt in einem Gefäß, das mit dem identisch ist, in dem sich das Prüfmuster befindet und das den gleichen Bedingungen ausgesetzt ist wie das Prüfmuster während seiner Extraktion

ANMERKUNG Der Zweck der Blindlösung besteht darin, mögliche unerwünschte Effekte des Extraktionsgefäßes, des Extraktionsmittels und des Extraktionsverfahrens zu bewerten.

3.3 ZRM (en: CRM) zertifiziertes Referenzmaterial
Referenzmaterial mit Zertifikat, in dem ein oder mehrere Eigenschaftswerte mit einem Verfahren zertifiziert sind, die die Rückverfolgbarkeit auf eine genaue Maßverkörperung der Einheit festlegt mit der die Eigenschaftswerte ausgedrückt sind und für die jeder zertifizierte Wert mit einer Unsicherheit bei einem festgelegtem Vertrauensbereich angegeben ist

[ISO Leitfaden 30:1992, Begriff 2.2]