

DIN EN ISO 10993-17



ICS 11.100.20

Ersatz für
DIN EN ISO 10993-17:2003-06
Siehe jedoch Beginn der
Gültigkeit

**Biologische Beurteilung von Medizinprodukten –
Teil 17: Nachweis zulässiger Grenzwerte für herauslösbare Bestandteile
(ISO 10993-17:2002);
Deutsche Fassung EN ISO 10993-17:2009**

Biological evaluation of medical devices –
Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances (ISO 10993-17:2002);
German version EN ISO 10993-17:2009

Évaluation biologique des dispositifs médicaux –
Partie 17: Établissement des limites admissibles des substances relargables
(ISO 10993-17:2002);
Version allemande EN ISO 10993-17:2009

Gesamtumfang 38 Seiten

Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO) im DIN

Beginn der Gültigkeit

Diese Norm gilt ab 2009-08-01.

Daneben darf DIN EN ISO 10993-17:2003-06 noch bis 2010-03-21 angewendet werden.

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (EN ISO 10993-17:2009) wurde vom ISO/TC 194 „Biological evaluation of medical devices“ in Zusammenarbeit mit dem CEN/TC 206 „Biologische Beurteilung von Medizinprodukten“ erarbeitet, dessen Sekretariat vom NEN (Niederlande) gehalten wird.

Das zuständige deutsche Gremium ist der NA 027-02-12 AA „Biologische Beurteilung von Medizinprodukten“ im Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO).

Dieses Dokument konkretisiert die einschlägigen Anforderungen der EG-Richtlinie 93/42/EWG über Medizinprodukte.

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
- Teil 19: Physikalisch/chemische, mechanische und morphologische Charakterisierung [Technische Spezifikation]
- Teil 20: Prinzipien und Verfahren für die Immuntoxikologische Prüfung von Medizinprodukten [Technische Spezifikation]

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

ISO 10993-1 siehe DIN EN ISO 10993-1

Änderungen

Gegenüber DIN EN ISO 10993-17:2003-06 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

- a) Aktualisierung der informativen Anhänge ZA und ZB über den Zusammenhang zwischen der Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der EG-Richtlinie 93/42/EWG über Medizinprodukte auf der Basis der EG-Richtlinie 2007/47/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. September 2007 zur Änderung der Richtlinie 90/385/EWG des Rates zur Angleichung der Rechtsvorschriften über aktive implantierbare medizinische Geräte und 93/42/EWG des Rates über Medizinprodukte sowie der Richtlinie 98/8/EG über das Inverkehrbringen von Biozid-Produkten.

Frühere Ausgaben

DIN EN ISO 10993-17:2003-06

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

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

— Leerseite —

Deutsche Fassung

Biologische Beurteilung von Medizinprodukten —
Teil 17: Nachweis zulässiger Grenzwerte für herauslösbare
Bestandteile
(ISO 10993-17:2002)

Biological evaluation of medical devices —
Part 17: Establishment of allowable limits for leachable
substances
(ISO 10993-17:2002)

Évaluation biologique des dispositifs médicaux —
Partie 17: Établissement des limites admissibles des
substances relargables
(ISO 10993-17:2002)

Diese Europäische Norm wurde vom CEN am 12. April 2009 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 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, 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: Avenue Marnix 17, B-1000 Brüssel

Inhalt

	Seite
Vorwort	4
Einleitung.....	5
1 Anwendungsbereich	6
2 Normative Verweisungen	6
3 Begriffe	6
4 Allgemeine Grundsätze zur Erarbeitung zulässiger Grenzwerte.....	9
5 Festlegung der tolerierbaren Aufnahmewerte (TI) für spezifische herauslösbare Bestandteile.....	12
5.1 Allgemeines	12
5.2 Überlegungen zur Exposition für die TI-Berechnung	12
5.2.1 Zu verwendende Daten	12
5.2.2 Überlegungen zur Expositionsdauer	12
5.2.3 Überlegungen zum Aufnahmeweg.....	13
5.3 Sammlung und Auswertung von Daten	13
5.4 Festlegung nichtkarzinogener Endpunkte (TI)	14
5.4.1 Allgemeines	14
5.4.2 Bestimmung von Unsicherheitsfaktoren	14
5.4.3 Bestimmung des Modifikationsfaktors.....	16
5.5 Festlegung des TI-Werts für den Endpunkt der Karzinogenität.....	16
5.5.1 Verfahren bei karzinogenen herauslösbaren Bestandteilen	16
5.5.2 Optionen für Substanzen, bei denen die Gefährdungsnachweisprüfung positiv ausfällt	16
5.5.3 Verfahren, wenn die Gefährdungsnachweisprüfung fehlschlägt oder nicht eindeutig ist	17
5.6 Festlegung vertretbarer Kontaktgrenzwerte (TCL-Werte)	17
5.6.1 Allgemeines	17
5.6.2 Überlegungen zur Exposition für die Berechnung der TCL-Werte.....	17
5.6.3 Festlegung des TCL-Werts für den Endpunkt der Irritation	18
5.7 Risikobeurteilung von Gemischen.....	19
6 Berechnung der tolerierbaren Exposition (TE).....	19
6.1 Allgemeines	19
6.2 Exponierte Bevölkerung	20
6.2.1 Körpermasse	20
6.2.2 Spezifisch für die Anwendung bei Neugeborenen und Kindern vorgesehene Produkte	20
6.3 Berechnung des Anwendungsfaktors aus der vorgesehenen Anwendung.....	20
6.3.1 Allgemeines	20
6.3.2 Anwendungsreduktionsfaktor (CEF).....	20
6.3.3 Proportionaler Expositionsfaktor (PEF)	21
6.4 Tolerierbare Exposition.....	22
7 Bewertung der Anwendbarkeit.....	22
8 Bewertung des Nutzens	23
9 Zulässige Grenzwerte.....	23
10 Anforderungen an den Bericht.....	23
Anhang A (informativ) Einige typische Annahmen biologische Parameter.....	24
A.1 Allgemeines	24
A.2 Voraussetzungen	24
A.2.1 Mensch.....	24
A.2.2 Ratte	24
A.2.3 Maus.....	25
A.2.4 Hamster.....	25

	Seite
A.2.5 Meerschwein	25
A.2.6 Hund.....	25
A.2.7 Kaninchen	25
Anhang B (informativ) Risikobeurteilung für Gemische aus herauslösbaren Bestandteilen	26
Anhang C (informativ) Umwandlung zulässiger Grenzwerte für systemische Exposition und für Körperoberflächenkontakt bezogen auf die maximale aus einem Medizinprodukt aufgenommene Patientendosis (mg)	27
C.1 Einleitung	27
C.2 Berechnung der maximalen Patientendosis eines herauslösbaren Bestandteils aus einem Medizinprodukt bei systemischer Exposition	27
C.2.1 Medizinprodukte mit Dauerkontakt	27
C.2.2 Medizinprodukte mit längeren Kontakt	28
C.2.3 Medizinprodukte mit kurzzeitigen Kontakt	28
C.3 Berechnung der maximalen Patientendosis eines herauslösbaren Bestandteils aus einem Medizinprodukt bei Kontakt mit der Körperoberfläche	28
Anhang D (informativ) Bericht über die Risikoanalyse	29
D.1 Allgemeines	29
D.2 Inhalt	29
Anhang ZA (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der EG-Richtlinie 93/42/EWG über Medizinprodukte.....	30
Anhang ZB (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der EG-Richtlinie 90/385/EWG über aktive implantierbare Medizinprodukte	31
Anhang ZC (normativ) Normative Verweisungen auf internationale Publikationen mit ihren entsprechenden europäischen Publikationen.....	32
Literaturhinweise	33
 Bilder	
Bild 1 — Nachweis zulässiger Grenzwerte für herauslösbare Bestandteile	11
 Tabellen	
Tabelle ZA.1 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den Richtlinie 93/42/EWG über Medizinprodukte	30
Tabelle ZB.1 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und der Richtlinie 90/385/EWG über aktive implantierbare Medizinprodukte	31

Vorwort

Der Text der ISO 10993-17:2002 wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 194 „Biological evaluation of medical devices“ erarbeitet und als EN ISO 10993-17:2009 vom Technischen Komitee CEN/TC 206 „Biologische Beurteilung von Medizinprodukten“ übernommen, 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 Oktober 2009, und etwaige entgegenstehende nationale Normen müssen bis März 2010 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 10993-17:2002.

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 93/42/EWG über Medizinprodukte und 90/385/EWG über aktive implantierbare Medizinprodukte.

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

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, 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 10993-17:2002 wurde vom CEN als EN ISO 10993-17:2009 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Einleitung

Die Feststellung der Eignung eines Medizinprodukts für eine bestimmte Anwendung enthält eine Abwägung aller festgestellten Risiken gegenüber dem klinischen Vorteil für den Patienten, der durch die Anwendung des Medizinproduktes entsteht. Zu den zu berücksichtigenden Risiken gehören die Risiken, die durch eine Exposition gegenüber aus Medizinprodukten herauslösbaren Bestandteilen entstehen.

Die bei der Exposition aufgrund gefährlicher herauslösbarer Bestandteile auftretenden Risiken werden berücksichtigt, indem die herauslösbaren Bestandteile identifiziert, die mit ihnen verbundenen Risiken quantitativ bestimmt werden und die Exposition auf ein vertretbares Niveau begrenzt wird. Diese Norm stellt ein Verfahren zur Verfügung, durch das maximal zulässige Grenzwerte aus Daten berechnet werden können, die über gesundheitliche Risiken zur Verfügung stehen. Grundlage für zulässige Grenzwerte können gesundheitliche Risiken sein, die systemisch oder lokal, unmittelbar oder verzögert auftreten können, und ihr Schweregrad reicht von geringen örtlichen Nebenwirkungen bis zu lebensbedrohlichen Gefährdungen. Diese zulässigen Grenzwerte können von Toxikologen oder anderen sachkundigen und erfahrenen Personen hergeleitet werden, die fähig sind, unter Verwendung dieses Teils der ISO 10993 und basierend auf wissenschaftlichen Daten und Kenntnissen von Medizinprodukten, Entscheidungen zu treffen.

Die abgeleiteten zulässigen Grenzwerte sind für jeden anwendbar. Zusätzlich zur Anwendung durch die ISO können weitere normensetzende Körperschaften, Regierungsbehörden, gesetzgebende Körperschaften und sonstige Anwender die abgeleiteten zulässigen Grenzwerte bei der Festlegung zulässiger Grenzwerte in Normen oder gesetzlichen Bestimmungen verwenden, und Hersteller und Weiterverarbeiter von Produkten können sie anwenden, um Verfahren zu optimieren und bei der Auswahl von Materialien zu helfen, damit die Gesundheit der Patienten geschützt wird. Falls die mit der Exposition gegenüber speziellen herauslösbaren Bestandteilen verbundenen Risiken unverträglich sind, kann diese Norm zur Qualifizierung von alternativen Materialien oder Verfahren dienen.

1 Anwendungsbereich

Dieser Teil der ISO 10993 legt das Verfahren zur Bestimmung zulässiger Grenzwerte für herauslösbare Bestandteile aus Medizinprodukten fest. Er ist für die Anwendung bei der Erstellung von Normen vorgesehen sowie für die Abschätzung geeigneter Grenzwerte in den Fällen, in denen keine Normen vorliegen. Er beschreibt einen systematischen Prozess, mit dem festgestellte Risiken durch toxikologisch gefährliche Substanzen, die in Medizinprodukten enthalten sind, quantitativ bestimmt werden können.

Dieser Teil der ISO 10993 ist nicht anwendbar für Produkte, die nicht mit dem Patienten in Kontakt kommen (z. B. Geräte für die *in vitro*-Diagnostik).

Die Exposition einer besonderen chemischen Substanz kann aus anderen Ursachen hervorgehen, z. B. Lebensmittel, Wasser und Luft. Dieser Teil der ISO 10993 behandelt nicht die mögliche Exposition durch diese Quellen.

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 10993-1, *Biological evaluation of medical devices — Part 1: Guidance on selection of tests*

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Teils der ISO 10993 gelten die Begriffe nach ISO 10993-1 und die folgenden Begriffe.

3.1 zulässiger Grenzwert

AL
größte Menge eines herauslösbaren Bestandteils, der als Tageswert als vertretbar befunden wird, wenn diese durch Exposition gegenüber einem Medizinprodukt in den Körper aufgenommen wird

ANMERKUNG Zulässige Grenzwerte werden für jeden anwendbaren Expositionszeitraum als Patientendosen angegeben. Die verwendeten Einheiten sind Masse je Zeiteinheit, z. B. Milligramm je Tag. Diese Dosen stellen vertretbare Risiken durch Medizinprodukte unter den Bedingungen der vorgesehenen Anwendung dar.

3.2 Nutzenfaktor

BF
numerischer Faktor, der den gesundheitlichen Nutzen des Medizinproduktes berücksichtigt, das den jeweiligen herauslösbaren Bestandteil enthält

3.3 begleitender Expositionsfaktor

CEF
numerischer Faktor, der die Exposition des Patienten gegen mehrere Medizinprodukte berücksichtigt, die den gleichen herauslösbaren Bestandteil enthalten

ANMERKUNG Dieser Faktor wird verwendet, um das Produkt von TI und Körpergewicht nach unten zu korrigieren.

3.4 Voreinstellung

der bei Nichtvorhandensein von Daten für einen Unsicherheits- oder sonstigen bei der Berechnung des zulässigen Grenzwerts verwendeten Faktor anzuwendende Wert

3.5

gesundheitlicher Schaden

physikalische Schädigung (Verletzung) und/oder Gesundheitsschädigung

3.6

gesundheitlicher Nutzen

Wahrscheinlichkeit der Erhaltung oder Verbesserung der Gesundheit eines Menschen

3.7

Gesundheitsgefährdung

mögliche Ursache eines gesundheitlichen Schadens

3.8

gesundheitliches Risiko

Wahrscheinlichkeitsrate für das Auftreten eines gesundheitlichen Schadens sowie Grad und Schwere des gesundheitlichen Schadens

3.9

Gesundheits-Risiko-Analyse

Untersuchung der zur Verfügung stehenden Informationen zur Feststellung einer Gesundheitsgefährdung und zur Abschätzung des gesundheitlichen Risikos

3.10

herauslösbarer Bestandteil

durch Einwirkung von Wasser oder anderen Flüssigkeiten aus einem Medizinprodukt freigesetzte chemische Substanz, in Abhängigkeit von der Anwendung des Produkts

BEISPIEL Dazu gehören unter anderem Zusatzstoffe, Rückstände von Sterilisationsverfahren, Rückstände aus dem Herstellungsprozess, Abbauprodukte, Lösungsmittel, Weichmacher, Schmierstoffe, Katalysatoren, Stabilisatoren, Antioxidantien, Farbstoffe, Opaquer, Füllstoffe und Monomere.

3.11

niedrigste Dosis einer zu beobachtenden unerwünschten Wirkung

LOAEL

niedrigste durch Versuche oder Beobachtungen gefundene Dosis oder Menge eines Bestandteils, die eine nachweisbare schädigende Veränderung der Morphologie, der Körperfunktionen, des Wachstums, der Entwicklung oder der Lebensdauer des Zielorganismus unter festgelegten Expositionsbedingungen hervorruft

ANMERKUNG Es können Veränderungen der Morphologie, der Körperfunktionen, des Wachstums, der Entwicklung oder der Lebensdauer des Zielorganismus festgestellt werden, die aber als nicht schädigend beurteilt werden können.

3.12

minimal reizende Dosis

MIL

Menge eines herauslösbaren Bestandteiles, die eine minimale Reizung beim Patienten hervorruft

ANMERKUNG Sie wird üblicherweise in mg angegeben, obwohl manchmal auch mg/ml angegeben wird; in diesem Fall muss der Wert mit den verwendeten Volumen in ml multipliziert werden, um eine Angabe über die Masse in mg zu erhalten.

3.13

Modifikationsfaktor

MF

mathematisches Produkt der Unsicherheitsfaktoren UF_1 , UF_2 und UF_3

3.14

mehrfache Exposition

mehr als eine Exposition des gleichen Patienten mit Produkten, die den gleichen herauslösbaren Bestandteil enthalten; sie kann gleichzeitig oder zu verschiedenen Zeiten erfolgen

3.15

nicht reizende Dosis

NIL

größte Menge eines herauslösbaren Bestandteiles, die nicht reizend wirkt

ANMERKUNG Sie wird üblicherweise in mg angegeben, obwohl manchmal auch mg/ml angegeben wird; in diesem Fall muss der Wert mit den verwendeten Volumen in ml multipliziert werden, um eine Angabe über die Masse in mg zu erhalten.

3.16

Dosis ohne zu beobachtende unerwünschte Wirkungen

NOAEL

höchste durch Versuche oder Beobachtungen gefundene Dosis oder Menge eines Bestandteils, die keine nachweisbare schädigende Veränderung der Morphologie, der Körperfunktionen, des Wachstums, der Entwicklung oder der Lebensdauer des Zielorganismus unter festgelegten Expositionsbedingungen hervorruft

ANMERKUNG Es können Veränderungen der Morphologie, der Körperfunktionen, des Wachstums, der Entwicklung oder der Lebensdauer des Zielorganismus festgestellt werden, die aber als nicht schädigend beurteilt werden können.

3.17

pharmakokinetische Modellierung auf physiologischer Grundlage PBPK Modellierung

System oder Modellierung

3.18

proportionaler Expositionsfaktor

PEF

numerischer Faktor für die Exposition des Patienten gegen eine herauslösbaren Bestandteil, der die Tatsache berücksichtigt, dass ein Medizinprodukt typischerweise nicht jeden Tag während der gesamten interessierenden Expositionsbedingungen angewendet wird

ANMERKUNG Dieser Faktor wird verwendet, um das Produkt von TI und Körpergewicht nach oben zu korrigieren.

3.19

wiederholte Anwendung

mehr als einmalige Anwendung des gleichen Produkts beim gleichen Patienten ohne dessen Berücksichtigung der Wiederaufbereitung

3.20

Sicherheit

Abwesenheit von nichtakzeptablen Schädigungsrisiken

3.21

gleichzeitige Anwendung

Anwendung mehr als eines Produkts beim gleichen Patienten zum gleichen Zeitpunkt

3.22

tolerierbare Kontaktdosis

TCL

tolerierbare Exposition durch Kontakt mit einem herauslösbaren Bestandteiles aus einem Medizinprodukt

ANMERKUNG Sie wird üblicherweise in mg/cm^2 angegeben.

3.23

TCL-Modifikationsfaktor

$\text{MF}_{(\text{TCL})}$

mathematisches Produkt der Unsicherheitsfaktoren UF_4 , UF_5 und UF_6