

## DIN EN ISO 10993-18



ICS 11.100.20

Ersatz für  
DIN EN ISO 10993-18:2009-08

**Biologische Beurteilung von Medizinprodukten –  
Teil 18: Chemische Charakterisierung von Werkstoffen für  
Medizinprodukte im Rahmen eines Risikomanagementsystems  
(ISO 10993-18:2020);  
Deutsche Fassung EN ISO 10993-18:2020**

Biological evaluation of medical devices –  
Part 18: Chemical characterization of medical device materials within a risk management  
process (ISO 10993-18:2020);  
German version EN ISO 10993-18:2020

Évaluation biologique des dispositifs médicaux –  
Partie 18: Caractérisation chimique des matériaux des dispositifs médicaux au sein d'un  
processus de gestion du risque (ISO 10993-18:2020);  
Version allemande EN ISO 10993-18:2020

Gesamtumfang 96 Seiten

DIN-Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO)

## Nationales Vorwort

Dieses Dokument (EN ISO 10993-18:2020) wurde vom ISO/TC 194 „Biological and clinical evaluation of medical devices“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 206 „Biologische und klinische Beurteilung von Medizinprodukten“ erarbeitet, dessen Sekretariat von DIN (Deutschland) gehalten wird.

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

Hinweise zur deutschen Fassung und zur Übersetzung:

- In diesem Dokument sind die Werte der Exposition bei 365 d bzw. 3650 d in E.4, Beispiel C.2, Absatz nach erster Listenaufzählung falsch. Im englischen Referenztext werden an dieser Stelle 3,650 µg bzw. 5,475 µg genannt, richtig sind aber 3 650 µg bzw. 5 475 µg.
- Im englischen Referenztext werden in Tabelle D.2, in den Reihen für Polystyrol und Styrol-Kunststoffe (ABS), für Anti-Lösemittel MeOH, EtOH, can genannt, richtig sind aber MeOH, EtOH, ACN.

Im Text der Norm wurden an geeigneter Stelle hierzu nationale Fußnoten aufgenommen.

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

|                   |                                   |
|-------------------|-----------------------------------|
| ISO 5725-1        | siehe DIN ISO 5725-1              |
| ISO 5832-1        | siehe DIN EN ISO 5832-1           |
| 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 10993-12:2012 | siehe DIN EN ISO 10993-12:2012-10 |
| 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 10993-17      | siehe DIN EN ISO 10993-17         |
| ISO 14971         | siehe DIN EN ISO 14971            |
| ISO 22442-1       | siehe DIN EN ISO 22442-1          |
| ISO 22442-2       | siehe DIN EN ISO 22442-2          |
| ISO 22442-3       | siehe DIN EN ISO 22442-3          |

Aktuelle Informationen zu diesem Dokument können über die Internetseiten von DIN ([www.din.de](http://www.din.de)) durch eine Suche nach der Dokumentennummer aufgerufen werden.

## Änderungen

Gegenüber DIN EN ISO 10993-18:2009-08 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

- a) größere Integration und Harmonisierung mit ISO 10993-1, ISO 10993-12, und ISO 10993-17;
- b) ein überarbeitetes und erweitertes Flussdiagramm zum Verfahren der chemischen Charakterisierung;
- c) eine verbesserte Erläuterung, dass analytische Prüfungen nicht unbedingt erforderlich sind;

- d) eine Reihe von Definitionen hinzugefügt (z. B. Konfiguration des Medizinproduktes, Herstellungswerkstoffe, Werkstoffzusammensetzung);
- e) einzigartige Prüfansätze zur Materialcharakterisierung (d. h., Auslaugung und Auflösung für die Gefahrenerkennung) näher erläutert;
- f) zusätzliche Diskussion von Überlegungen zur analytischen Methodenqualifizierung;
- g) zusätzliche informative Anhänge über allgemeine Grundsätze, Betrachtungen zur Extraktion von und die analytische Auswertungsschwelle (AET, en: analytical evaluation threshold; Konzentrationsschwelle unterhalb welcher die Identifizierung extrahierbare oder herauslösbare Bestandteile nicht benötigt wird).

#### **Frühere Ausgaben**

DIN EN ISO 10993-18: 2005-10, 2009-08

## Nationaler Anhang NA (informativ)

### Literaturhinweise

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

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 10993-12:2012-10, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 12: Probenvorbereitung und Referenzmaterialien (ISO 10993-12:2012); Deutsche Fassung EN ISO 10993-12:2012*

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: Qualitativer und quantitativer Nachweis 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 10993-17, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 17: Nachweis zulässiger Grenzwerte für herauslösbare Bestandteile*

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

DIN EN ISO 22442-1, *Tierische Gewebe und deren Derivate, die zur Herstellung von Medizinprodukten eingesetzt werden — Teil 1: Anwendung des Risikomanagements*

DIN EN ISO 22442-2, *Tierische Gewebe und deren Derivate, die zur Herstellung von Medizinprodukten eingesetzt werden — Teil 2: Kontrollen der Beschaffung, Materialgewinnung und Handhabung*

DIN EN ISO 22442-3, *Tierische Gewebe und deren Derivate, die zur Herstellung von Medizinprodukten eingesetzt werden — Teil 3: Validierung der Eliminierung und/oder Inaktivierung von Viren und Erregern der übertragbaren spongiösen Enzephalopathie (TSE)*

DIN ISO 5725-1, *Genauigkeit (Richtigkeit und Präzision) von Meßverfahren und Meßergebnissen — Teil 1: Allgemeine Grundlagen und Begriffe*

DIN EN ISO 5832-1, *Chirurgische Implantate — Metallische Werkstoffe — Teil 1: Nichtrostender Stahl*

Deutsche Fassung

**Biologische Beurteilung von Medizinprodukten —  
Teil 18: Chemische Charakterisierung von Werkstoffen für  
Medizinprodukte im Rahmen eines  
Risikomanagementsystems (ISO 10993-18:2020)**

Biological evaluation of medical devices —  
Part 18: Chemical characterization of medical device  
materials within a risk management process  
(ISO 10993-18:2020)

Évaluation biologique des dispositifs médicaux —  
Partie 18: Caractérisation chimique des matériaux des  
dispositifs médicaux au sein d'un processus de gestion  
du risque (ISO 10993-18:2020)

Diese Europäische Norm wurde vom CEN am 21. Juli 2019 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 CEN-CENELEC-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, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Kroatien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, den Niederlanden, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, der Republik Nordmazedonien, Rumänien, Schweden, der Schweiz, Serbien, 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

**CEN-CENELEC Management-Zentrum: Rue de la Science 23, B-1040 Brüssel**

## Inhalt

|                                                                                                                                                                                                 | Seite |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Europäisches Vorwort .....                                                                                                                                                                      | 4     |
| Anhang ZA (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der abzudeckenden Richtlinie 93/42/EWG [Amtsblatt L 169] .....                        | 5     |
| Anhang ZB (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der abzudeckenden Richtlinie 90/385/EWG [Amtsblatt L 189] .....                       | 7     |
| Anhang ZC (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den allgemeinen Sicherheits- und Leistungsanforderungen der abzudeckenden Verordnung (EU) 2017/745 .....              | 9     |
| Vorwort .....                                                                                                                                                                                   | 11    |
| Einleitung .....                                                                                                                                                                                | 12    |
| 1 Anwendungsbereich .....                                                                                                                                                                       | 13    |
| 2 Normative Verweisungen .....                                                                                                                                                                  | 13    |
| 3 Begriffe .....                                                                                                                                                                                | 14    |
| 4 Symbole und Abkürzungen .....                                                                                                                                                                 | 19    |
| 5 Charakterisierungsverfahren .....                                                                                                                                                             | 20    |
| 5.1 Allgemeines .....                                                                                                                                                                           | 20    |
| 5.2 Ermittlung der Konfiguration des Medizinprodukts und seiner Werkstoffzusammensetzung .....                                                                                                  | 24    |
| 5.3 Bewertung der Gleichwertigkeit von Werkstoffen/chemischen Gleichwertigkeit mit einem klinisch etablierten Werkstoff oder Medizinprodukt .....                                               | 28    |
| 5.4 Bewertung der hypothetisch im ungünstigsten Fall möglichen Freisetzung von Chemikalien basierend auf der Exposition gegenüber sämtlichen chemischen Bestandteilen des Medizinprodukts ..... | 28    |
| 5.5 Ermittlung einer analytischen Beurteilungsschwelle .....                                                                                                                                    | 29    |
| 5.6 Schätzung der Freisetzung von Chemikalien; Durchführung der Extraktionsuntersuchung .....                                                                                                   | 29    |
| 5.7 Bewertung der geschätzten Freisetzung von Chemikalien (Profil der extrahierbaren Substanzen) .....                                                                                          | 33    |
| 5.8 Bestimmung der tatsächlichen Freisetzung von Chemikalien; Durchführung der Untersuchung der herauslösbaren Substanzen .....                                                                 | 33    |
| 5.9 Bewertung der tatsächlichen Freisetzung von Chemikalien (Profil der herauslösbaren Substanzen) .....                                                                                        | 35    |
| 5.10 Beenden des Prozesses der chemischen Charakterisierung .....                                                                                                                               | 35    |
| 6 Chemische Charakterisierungsparameter und -verfahren .....                                                                                                                                    | 35    |
| 6.1 Allgemeines .....                                                                                                                                                                           | 35    |
| 6.2 Werkstoffzusammensetzung .....                                                                                                                                                              | 36    |
| 6.3 Extrahierbare Substanzen und herauslösbare Substanzen .....                                                                                                                                 | 38    |
| 6.4 Strukturelle Zusammensetzung oder Konfiguration .....                                                                                                                                       | 40    |
| 6.5 Analyseverfahren .....                                                                                                                                                                      | 42    |
| 7 Angabe der chemischen Charakterisierungsdaten in Berichten .....                                                                                                                              | 43    |

|                                                                                                                                  |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Anhang A (informativ) Allgemeine Grundsätze der chemischen Charakterisierung .....</b>                                        | <b>45</b> |
| <b>Anhang B (informativ) Informationsquellen für die chemische Charakterisierung.....</b>                                        | <b>50</b> |
| <b>Anhang C (informativ) Grundsätze für die Feststellung der biologischen Gleichwertigkeit .....</b>                             | <b>54</b> |
| <b>Anhang D (informativ) Grundsätze der Probenextraktion.....</b>                                                                | <b>57</b> |
| <b>Anhang E (informativ) Berechnung und Anwendung der Analytischen Beurteilungsschwelle<br/>(AET) .....</b>                      | <b>73</b> |
| <b>Anhang F (informativ) Qualifizierung der für extrahierbare/herauslösbare Substanzen<br/>verwendeten Analyseverfahren.....</b> | <b>83</b> |
| <b>Anhang G (informativ) Angabe von Einzelheiten zu Analyseverfahren und chemischen Daten .....</b>                              | <b>86</b> |
| <b>Literaturhinweise.....</b>                                                                                                    | <b>89</b> |

## Europäisches Vorwort

Dieses Dokument (EN ISO 10993-18:2020) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 194 „Biological and clinical evaluation of medical devices“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 206 „Biologische und klinische Beurteilung von Medizinprodukten“ erarbeitet, dessen Sekretariat von DIN gehalten wird.

Diese Europäische Norm muss den Status einer nationalen Norm erhalten, entweder durch Veröffentlichung eines identischen Textes oder durch Anerkennung bis November 2020, und etwaige entgegenstehende nationale Normen müssen bis November 2020 zurückgezogen werden.

Es wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass einige Elemente dieses Dokuments Patentrechte berühren können. CEN ist nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren.

Dieses Dokument ersetzt EN ISO 10993-18:2009.

Dieses Dokument wurde im Rahmen eines Normungsauftrages erarbeitet, das die Europäische Kommission und die Europäische Freihandelsassoziation CEN erteilt haben, und unterstützt grundlegende Anforderungen der EU-Richtlinien.

Zum Zusammenhang mit EU-Richtlinien siehe informativen Anhang ZA, Anhang ZB, und Anhang ZC, die Bestandteil dieses Dokuments sind.

Die folgenden in Bezug genommenen Dokumente sind für die Anwendung dieses Dokuments erforderlich. Bei undatierten Verweisungen gilt die letzte Ausgabe des in Bezug genommenen Dokuments (einschließlich aller Änderungen). Bei datierten Verweisungen gilt nur die in Bezug genommene Ausgabe. Jedoch sollte der Anwender bei der Anwendung dieser Norm im Sinne von Anhang ZA stets überprüfen, ob in Bezug genommene Dokumente ersetzt worden sind und ob deren betreffende Inhalte weiterhin als der allgemein anerkannte Stand der Technik erachtet werden können.

Wenn im Text der ISO-Norm auf eine IEC- oder ISO-Norm verwiesen wird, muss dies als normative Verweisung auf die entsprechende EN-Norm, sofern vorhanden, und andernfalls auf die datierte Ausgabe der ISO- oder IEC-Norm, wie unten aufgeführt, verstanden werden.

**ANMERKUNG** Die Art und Weise, wie auf diese in Bezug genommenen Dokumente in normativen Anforderungen verwiesen wird, bestimmt das Ausmaß (als Ganzes oder teilweise), in dem sie gelten.

**Tabelle — Korrelation zwischen normativen Verweisungen und datierten EN- und ISO-Normen**

| Normative Verweisungen<br>wie in Abschnitt 2 der ISO-<br>Norm aufgeführt | Entsprechende datierte Normen |                   |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------|
|                                                                          | EN                            | ISO oder IEC      |
| ISO 10993-1                                                              | EN ISO 10993-1:2020           | ISO 10993-1:2018  |
| ISO 10993-17                                                             | EN ISO 10993-17:2009          | ISO 10993-17:2002 |
| ISO 14971                                                                | EN ISO 14971:2020             | ISO 14971:2020    |

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

### Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO 10993-18:2020 wurde von CEN als EN ISO 10993-18:2020 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

## **Anhang ZA** (informativ)

### **Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der abzudeckenden Richtlinie 93/42/EWG [Amtsblatt L 169]**

Diese Europäische Norm wurde im Rahmen eines gemeinsamen von der Europäischen Kommission erteilten Normungsauftrages M/BC/CEN/89/9 bezüglich harmonisierter Normen in Verbindung mit horizontalen Aspekten im Bereich von Medizinprodukten erarbeitet, um ein freiwilliges Mittel zur Erfüllung grundlegender Anforderungen der Richtlinie 93/42/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte bereitzustellen [Amtsblatt L 169].

Sobald diese Norm im Amtsblatt der Europäischen Union im Sinne dieser Richtlinie in Bezug genommen worden ist, berechtigt die Übereinstimmung mit den in Tabelle ZA.1 aufgeführten normativen Abschnitten dieser Norm innerhalb der Grenzen des Anwendungsbereiches dieser Norm zur Vermutung der Konformität mit den entsprechenden grundlegenden Anforderungen der Richtlinie und der zugehörigen EFTA-Vorschriften.

ANMERKUNG 1 Wenn in einem Abschnitt dieser Norm auf den Risikomanagement-Prozess Bezug genommen wird, muss der Risikomanagement-Prozess in Übereinstimmung mit der Richtlinie 93/42/EWG, geändert durch die Richtlinie 2007/47/EG, stehen. Dies bedeutet, dass, gemäß dem Wortlaut der entsprechenden grundlegenden Anforderung, Risiken „weitestgehend“ verringert, „auf ein Minimum“ verringert, „soweit wie möglich“ verringert, „minimiert“ oder „ausgeschlossen/beseitigt“ werden müssen.

ANMERKUNG 2 Die Politik des Herstellers zur Festlegung des akzeptablen Risikos muss in Übereinstimmung mit den grundlegenden Anforderungen 1, 2, 5, 6, 7, 8, 9, 11 und 12 der Richtlinie stehen.

ANMERKUNG 3 Dieser Anhang ZA beruht auf den normativen Verweisungen nach der Tabelle mit den Verweisungen im Europäischen Vorwort, die die Verweisungen im Haupttext ersetzen.

ANMERKUNG 4 Wenn eine grundlegende Anforderung nicht in Tabelle ZA.1 erscheint, bedeutet dies, dass sie nicht von dieser Europäischen Norm abgedeckt ist.

**Tabelle ZA.1 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und Anhang I der Richtlinie 93/42/EWG [Amtsblatt L 169]**

| Grundlegende Anforderungen der Richtlinie 93/42/EWG | Abschnitt(e)/ Unterabschnitt(e) dieser Europäischen Norm | Anmerkungen/Kommentare                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 7.1 (Erster und zweiter Einzug)                     | 5 und 6                                                  | <i>Diese Norm stellt Anforderungen und Empfehlungen für die Beurteilung der chemischen Charakterisierung von Medizinprodukten als Teil eines Risikomanagementprozesses zur Verfügung. Dies beinhaltet eine qualitative Charakterisierung der verwendeten Chemikalien und Werkstoffe, eine quantitative Charakterisierung der Mengen der verwendeten Chemikalien und Werkstoffe und eine Beurteilung der Freisetzung von Chemikalien (Profile der extrahierbaren und herauslösbaren Substanzen) während der Entwicklungs- und Herstellungsprozesse. Diese chemische Charakterisierung kann zur Beurteilung des toxikologischen Risikos (erster Einzug) und der Biokompatibilität (zweiter Einzug) genutzt werden. Entflammbarkeit (erster Einzug) ist nicht abgedeckt.</i> |
| 7.2                                                 | 5 und 6                                                  | <i>Diese Norm stellt Anforderungen und Empfehlungen für die Beurteilung der chemischen Charakterisierung von Medizinprodukten als Teil eines Risikomanagementprozesses zur Verfügung, einschließlich einer Beurteilung der Freisetzung von Chemikalien (Profile der extrahierbaren und herauslösbaren Substanzen) während der Entwicklungs- und Herstellungsprozesse. Verpackungen sind nicht abgedeckt. Aspekte der Verunreinigung und Rückstände während des Transports und der Lagerung sind nicht abgedeckt.</i>                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 7.5 (Erster Absatz, erster Satz)                    | 5 und 6                                                  | <i>Diese Norm stellt Anforderungen und Empfehlungen für die Beurteilung der chemischen Charakterisierung von Medizinprodukten als Teil eines Risikomanagementprozesses zur Verfügung, einschließlich einer Beurteilung der Freisetzung von Chemikalien (Profile der extrahierbaren und herauslösbaren Substanzen) während der Entwicklungs- und Herstellungsprozesse.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

**Allgemeine Anmerkung:** Die Konformitätsvermutung hängt auch von der Erfüllung der relevanten Teile der Normenreihe ISO 10993 ab.

**WARNHINWEIS 1** — Die Konformitätsvermutung bleibt nur bestehen, solange die Fundstelle dieser Europäischen Norm in der im Amtsblatt der Europäischen Union veröffentlichten Liste erhalten bleibt. Anwender dieser Norm sollten regelmäßig die im Amtsblatt der Europäischen Union zuletzt veröffentlichte Liste einsehen.

**WARNHINWEIS 2** — Für Produkte, die in den Anwendungsbereich dieser Norm fallen, können weitere Rechtsvorschriften der EU anwendbar sein.

## **Anhang ZB** (informativ)

### **Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der abzudeckenden Richtlinie 90/385/EWG [Amtsblatt L 189]**

Diese Europäische Norm wurde im Rahmen eines gemeinsamen von der Europäischen Kommission erteilten Normungsauftrages M/BC/CEN/89/9 bezüglich harmonisierter Normen in Verbindung mit horizontalen Aspekten im Bereich von Medizinprodukten erarbeitet, um ein freiwilliges Mittel zur Erfüllung grundlegender Anforderungen der Richtlinie 90/385/EWG des Rates vom 20. Juni 1990 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über aktive implantierbare medizinische Geräte bereitzustellen [Amtsblatt L 189].

Sobald diese Norm im Amtsblatt der Europäischen Union im Sinne dieser Richtlinie in Bezug genommen worden ist, berechtigt die Übereinstimmung mit den in Tabelle ZB.1 aufgeführten normativen Abschnitten dieser Norm innerhalb der Grenzen des Anwendungsbereiches dieser Norm zur Vermutung der Konformität mit den entsprechenden grundlegenden Anforderungen der Richtlinie und der zugehörigen EFTA-Vorschriften.

ANMERKUNG 1 Wenn in einem Abschnitt dieser Norm auf den Risikomanagement-Prozess Bezug genommen wird, muss der Risikomanagement-Prozess in Übereinstimmung mit der Richtlinie 90/385/EWG, geändert durch die Richtlinie 2007/47/EG, stehen. Dies bedeutet, dass, gemäß dem Wortlaut der entsprechenden grundlegenden Anforderung, Risiken „weitestgehend“ verringert, „auf ein Minimum“ verringert, „soweit wie möglich“ verringert, „minimiert“ oder „ausgeschlossen/beseitigt“ werden müssen.

ANMERKUNG 2 Die Politik des Herstellers zur Festlegung des akzeptablen Risikos muss in Übereinstimmung mit den grundlegenden Anforderungen 1, 4, 5, 8, 9 und 10 der Richtlinie stehen.

ANMERKUNG 3 Dieser Anhang ZB beruht auf den normativen Verweisungen nach der Tabelle mit den Verweisungen im Europäischen Vorwort, die die Verweisungen im Haupttext ersetzen.

ANMERKUNG 4 Wenn eine grundlegende Anforderung nicht in der Tabelle ZB.1 erscheint, bedeutet dies, dass sie nicht von dieser Europäischen Norm abgedeckt ist.

**Tabelle ZB.1 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und Anhang I der Richtlinie 90/385/EWG [Amtsblatt L 189]**

| Grundlegende Anforderungen der Richtlinie 90/385/EWG | Abschnitt(e)/Unterabschnitt(e) dieser Europäischen Norm | Anmerkungen/Kommentare                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 9 (nur erster und zweiter Einzug)                    | 5 und 6                                                 | <i>Diese Norm stellt Anforderungen und Empfehlungen für die Beurteilung der chemischen Charakterisierung von Medizinprodukten als Teil eines Risikomanagementprozesses zur Verfügung. Dies beinhaltet eine qualitative Charakterisierung der verwendeten Chemikalien und Werkstoffe, eine quantitative Charakterisierung der Mengen der verwendeten Chemikalien und Werkstoffe und eine Beurteilung der Freisetzung von Chemikalien (Profile der extrahierbaren und herauslösbaren Substanzen) während der Entwicklungs- und Herstellungsprozesse. Diese chemische Charakterisierung kann zur Beurteilung des toxikologischen Risikos (erster Einzug) und der Biokompatibilität (zweiter Einzug) genutzt werden.</i> |

**Allgemeine Anmerkung:** Die Konformitätsvermutung hängt auch von der Erfüllung der relevanten Teile der Normenreihe ISO 10993 ab.

**WARNHINWEIS 1** — Die Konformitätsvermutung bleibt nur bestehen, solange die Fundstelle dieser Europäischen Norm in der im Amtsblatt der Europäischen Union veröffentlichten Liste erhalten bleibt. Anwender dieser Norm sollten regelmäßig die im Amtsblatt der Europäischen Union zuletzt veröffentlichte Liste einsehen.

**WARNHINWEIS 2** — Für Produkte, die in den Anwendungsbereich dieser Norm fallen, können weitere Rechtsvorschriften der EU anwendbar sein.

## **Anhang ZC** (informativ)

### **Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den allgemeinen Sicherheits- und Leistungsanforderungen der abzudeckenden Verordnung (EU) 2017/745**

Diese Europäische Norm wurde im Rahmen eines von der Europäischen Kommission erteilten Normungsauftrages [Vollständige Verweisung auf den Normungsauftrag „M/xxx“] erarbeitet, um ein freiwilliges Mittel zur Erfüllung der allgemeinen Sicherheits- und Leistungsanforderungen der Verordnung (EU) 2017/745 vom 5. April 2017 über Medizinprodukte [Amtsblatt L 117] bereitzustellen.

Sobald diese Norm im Amtsblatt der Europäischen Union im Sinne dieser Verordnung in Bezug genommen worden ist, berechtigt die Übereinstimmung mit den in Tabelle ZC.1 aufgeführten normativen Abschnitten dieser Norm innerhalb der Grenzen des Anwendungsbereiches dieser Norm zur Vermutung der Konformität mit den entsprechenden allgemeinen grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen dieser Verordnung und der zugehörigen EFTA-Vorschriften.

ANMERKUNG 1 Wenn in einem Abschnitt dieser Norm auf den Risikomanagementprozess Bezug genommen wird, muss der Risikomanagementprozess in Übereinstimmung mit der Verordnung (EU) 2017/745 stehen. Dies bedeutet, dass, nach dem Wortlaut der entsprechenden grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderung, Risiken „möglichst weitgehend minimiert“, „so weit wie möglich verringert“, „so weit wie möglich und angemessen verringert“, „ausgeschlossen oder so weit wie möglich reduziert“ „so weit wie möglich ausgeschlossen oder minimiert“ oder „minimiert“ werden müssen.

ANMERKUNG 2 Die Politik des Herstellers zur Festlegung des akzeptablen Risikos muss in Übereinstimmung mit den grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen 1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 11, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21 und 22 der Verordnung stehen.

ANMERKUNG 3 Dieser Anhang ZC beruht auf den normativen Verweisungen nach der Tabelle mit den Verweisungen im Europäischen Vorwort, die die Verweisungen im Haupttext ersetzen.

ANMERKUNG 4 Wenn eine allgemeine Sicherheits- und Leistungsanforderung nicht in der Tabelle ZC.1 erscheint, bedeutet dies, dass sie nicht von dieser Europäischen Norm abgedeckt ist.

**Tabelle ZC.1 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und Anhang I der Verordnung (EU) 2017/745 [Amtsblatt L 117]**

| Allgemeine Sicherheits- und Leistungsanforderungen der Verordnung (EU) 2017/745 | Abschnitt(e)/Unterabschnitt(e) dieser Europäischen Norm | Anmerkungen/Kommentare                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10.1 a), b) und h)                                                              | 5 und 6                                                 | <i>Diese Norm stellt Anforderungen und Empfehlungen für die Beurteilung der chemischen Charakterisierung von Medizinprodukten als Teil eines Risikomanagementprozesses zur Verfügung. Dies beinhaltet eine qualitative Charakterisierung der verwendeten Chemikalien und Werkstoffe, eine quantitative Charakterisierung der Mengen der verwendeten Chemikalien und Werkstoffe und eine Beurteilung der Freisetzung von Chemikalien (Profile der extrahierbaren und herauslösbaren Substanzen) während der Entwicklungs- und Herstellungsprozesse. Diese chemische Charakterisierung kann zur Bestätigung der chemischen Spezifikationen [10.1 h)] und zur Beurteilung des toxikologischen Risikos [10.1 a) und b)] und der Biokompatibilität [10.1 b)] genutzt werden. Entflammbarkeit [10.1 a)] ist nicht abgedeckt. Für 10.1 b), ADME (Absorption, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung) werden nicht abgedeckt. Für 10.1 h), physikalische Spezifikationen werden nicht abgedeckt.</i> |
| 10.2                                                                            | 5 und 6                                                 | <i>Diese Norm stellt Anforderungen und Empfehlungen für die Beurteilung der chemischen Charakterisierung von Medizinprodukten als Teil eines Risikomanagementprozesses zur Verfügung, einschließlich einer Beurteilung der Freisetzung von Chemikalien (Profile der extrahierbaren und herauslösbaren Substanzen) während der Entwicklungs- und Herstellungsprozesse. Verpackungen sind nicht abgedeckt. Aspekte der Verunreinigung und Rückstände während des Transports und der Lagerung sind nicht abgedeckt.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 10.4.1 (Erster Absatz, erster Satz)                                             | 5 und 6                                                 | <i>Diese Norm stellt Anforderungen und Empfehlungen für die Beurteilung der chemischen Charakterisierung von Medizinprodukten als Teil eines Risikomanagementprozesses zur Verfügung, einschließlich einer Beurteilung der Freisetzung von Chemikalien (Profile der extrahierbaren und herauslösbaren Substanzen) während der Entwicklungs- und Herstellungsprozesse.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

**Allgemeine Anmerkung:** Die Konformitätsvermutung hängt auch von der Erfüllung der relevanten Teile der Normenreihe ISO 10993 ab.

**WARNHINWEIS 1** — Die Konformitätsvermutung bleibt nur bestehen, so lange die Fundstelle dieser Europäischen Norm in der im Amtsblatt der Europäischen Union veröffentlichten Liste erhalten bleibt. Anwender dieser Norm sollten regelmäßig die im Amtsblatt der Europäischen Union zuletzt veröffentlichte Liste einsehen.

**WARNHINWEIS 2** — Für Produkte, die in den Anwendungsbereich dieser Norm fallen, können weitere Rechtsvorschriften der EU anwendbar sein.

## Vorwort

ISO (die Internationale Organisation für Normung) ist eine weltweite Vereinigung nationaler Normungsinstitute (ISO-Mitgliedsorganisationen). Die Erstellung von Internationalen Normen wird üblicherweise von Technischen Komitees von ISO durchgeführt. Jede Mitgliedsorganisation, die Interesse an einem Thema hat, für welches ein Technisches Komitee gegründet wurde, hat das Recht, in diesem Komitee vertreten zu sein. Internationale staatliche und nichtstaatliche Organisationen, die in engem Kontakt mit ISO stehen, nehmen ebenfalls an der Arbeit teil. ISO arbeitet bei allen elektrotechnischen Normungsthemen eng mit der Internationalen Elektrotechnischen Kommission (IEC) zusammen.

Die Verfahren, die bei der Entwicklung dieses Dokuments angewendet wurden und die für die weitere Pflege vorgesehen sind, werden in den ISO/IEC-Direktiven, Teil 1 beschrieben. Es sollten insbesondere die unterschiedlichen Annahmekriterien für die verschiedenen ISO-Dokumentenarten beachtet werden. Dieses Dokument wurde in Übereinstimmung mit den Gestaltungsregeln der ISO/IEC-Direktiven, Teil 2 erarbeitet (siehe [www.iso.org/directives](http://www.iso.org/directives)).

Es wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass einige Elemente dieses Dokuments Patentrechte berühren können. ISO ist nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren. Details zu allen während der Entwicklung des Dokuments identifizierten Patentrechten finden sich in der Einleitung und/oder in der ISO-Liste der erhaltenen Patenterklärungen (siehe [www.iso.org/patents](http://www.iso.org/patents)).

Jeder in diesem Dokument verwendete Handelsname dient nur zur Unterrichtung der Anwender und bedeutet keine Anerkennung.

Für eine Erläuterung des freiwilligen Charakters von Normen, der Bedeutung ISO-spezifischer Begriffe und Ausdrücke in Bezug auf Konformitätsbewertungen sowie Informationen darüber, wie ISO die Grundsätze der Welthandelsorganisation (WTO, en: World Trade Organization) hinsichtlich technischer Handelshemmnisse (TBT, en: Technical Barriers to Trade) berücksichtigt, siehe [www.iso.org/iso/foreword.html](http://www.iso.org/iso/foreword.html).

Dieses Dokument wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 194, *Biological and clinical evaluation of medical devices* erarbeitet.

Diese zweite Ausgabe ersetzt die erste Ausgabe (ISO 10993-18:2005), die technisch überarbeitet wurde. Die wesentlichen Änderungen im Vergleich zur Vorgängerausgabe sind folgende:

- größere Integration und Harmonisierung mit ISO 10993-1, ISO 10993-12, und ISO 10993-17;
- ein überarbeitetes und erweitertes Flussdiagramm zum Verfahren der chemischen Charakterisierung;
- eine verbesserte Erläuterung, dass analytische Prüfungen nicht unbedingt erforderlich sind;
- eine Reihe von Definitionen hinzugefügt (z. B. Konfiguration des Medizinproduktes, Herstellungswerkstoffe, Werkstoffzusammensetzung);
- einzigartige Prüfansätze zur Materialcharakterisierung (d. h., Auslaugung und Auflösung für die Gefahrenerkennung) näher erläutert;
- zusätzliche Diskussion von Überlegungen zur analytischen Methodenqualifizierung;
- zusätzliche informative Anhänge über allgemeine Grundsätze, Betrachtungen zur Extraktion von und die analytische Auswertungsschwelle (AET; Konzentrationsschwelle unterhalb welcher die Identifizierung extrahierbare oder herauslösbare Bestandteile nicht benötigt wird).

Eine Auflistung aller Teile der Normenreihe ISO 10993 ist auf der ISO-Internetseite abrufbar.

Rückmeldungen oder Fragen zu diesem Dokument sollten an das jeweilige nationale Normungsinstitut des Anwenders gerichtet werden. Eine vollständige Auflistung dieser Institute ist unter [www.iso.org/members.html](http://www.iso.org/members.html) zu finden.

## Einleitung

ISO 10993-1 dient als Rahmen, innerhalb dessen eine biologische Beurteilung zu planen ist, die, da unser Verständnis der grundlegenden Mechanismen der Gewebereaktionen mit dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis fortschreitet, die Anzahl und Belastung von Versuchstieren auf ein Mindestmaß verringert. Der Beurteilung chemischer/physikalischer Eigenschaften und die Prüfung mit Hilfe von *In vitro*-Modellen wird in Situationen innerhalb eines Risikobewertungsprozesses der Vorzug gegeben. Diese Verfahren werden angewandt, wenn die Ergebnisse im Vergleich zu In-vivo-Modellen gleichermaßen relevante Informationen liefern.

Das Charakterisierungsverfahren und das entsprechende Flussdiagramm basieren auf den in ISO 10993-1 angegebenen Grundsätzen und besonders auf dem, dass der Prozess der biologischen Beurteilung und der Risikobewertung dann am effizientesten und wirksamsten ist, wenn er auf der Mindestmenge der akzeptablen und notwendigen chemischen Informationen basiert, die belegen können, dass ein Medizinprodukt ein akzeptables Gesundheitsrisiko darstellt.

ISO 10993-1:2018, 4.2, enthält die Aussage, dass die erste Überlegung bei der Auswahl von Materialien für die Herstellung von Medizinprodukten die Eignung für den jeweiligen Einsatzzweck des Medizinprodukts betreffen muss, wobei die Merkmale und Eigenschaften des Materials, zu denen seine chemischen, toxikologischen, physikalischen, elektrischen, morphologischen und mechanischen Eigenschaften gehören können, zu berücksichtigen sind. Des Weiteren besagt ISO 10993-1:2018, 6.1, dass die Sammlung physikalischer und chemischer Informationen für das Medizinprodukt oder die Komponente eines Medizinprodukts ein entscheidender erster Schritt im Prozess der biologischen Beurteilung und im damit verbundenen Prozess der Materialcharakterisierung ist.

Schließlich weist ISO 10993-1:2018, auch mit Verweisung auf ISO 14971, darauf hin, dass eine biologische Risikoanalyse davon abhängig ist, was über die Materialformel bekannt ist, welche nicht klinischen und klinischen sicherheitsrelevanten und toxikologischen Daten vorliegen sowie von der Art und Dauer des Körperkontakts mit dem Medizinprodukt.

Die im vorliegenden Dokument festgelegten Anforderungen sind dazu vorgesehen, die folgenden Informationen zu liefern, die bei der Beurteilung der biologischen Reaktion auf die Werkstoffe, wie sie im Endprodukt vorliegen, von Nutzen sind.

- Die Identitäten und gegebenenfalls Mengen der Herstellungswerkstoffe des Medizinprodukts (Konfiguration des Medizinprodukts);
- die Identitäten und gegebenenfalls Mengen der in den einzelnen Herstellungswerkstoffen enthaltenen chemischen Bestandteile (Werkstoffzusammensetzung);
- die Identitäten und gegebenenfalls Mengen der beim Herstellungsprozess des Medizinprodukts verwendeten chemischen Bestandteile, einschließlich der Hilfsstoffe für die Verarbeitung und der Rückstände;
- das Potential des Medizinprodukts und/oder seiner Herstellungswerkstoffe, chemische Substanzen freizusetzen, denen eine potentiell betroffene Person unter klinischen Gebrauchsbedingungen ausgesetzt sein könnte.

Die Zusammensetzung der Herstellungswerkstoffe wird zum größten Teil von den Lieferanten dieser Werkstoffe ermittelt. Die Zusammensetzung kann sich während der Herstellung eines Medizinprodukts ändern. Andere Merkmale des Medizinprodukts werden hauptsächlich von den Lieferanten der Komponenten oder den Herstellern der Medizinprodukte ermittelt, um die vom fertiggestellten Medizinprodukt zu erfüllenden Leistungs- und Qualitätsanforderungen sowie die vom Medizinprodukt durchlaufenen Produktions-, Lagerungs- und Verteilungsprozesse zu behandeln.

## 1 Anwendungsbereich

Dieses Dokument legt einen Rahmen für die Identifizierung und gegebenenfalls die Quantifizierung der Bestandteile eines Medizinprodukts fest, welcher die Ermittlung biologischer Gefährdungen und die Abschätzung und Beherrschung der von Bestandteilwerkstoffen ausgehenden biologischen Risiken ermöglicht. Dabei wird ein weitgehend schrittweiser Ansatz für die chemische Charakterisierung angewendet, der einen oder mehrere der folgenden Schritte umfassen kann:

- die Identifizierung der Herstellungswerkstoffe (Konfiguration des Medizinprodukts);
- die Charakterisierung der Herstellungswerkstoffe mittels Identifizierung und Quantifizierung ihrer chemischen Bestandteile (Werkstoffzusammensetzung);
- die Charakterisierung des Medizinproduktes in Bezug auf chemische Substanzen, die während der Herstellung eingeführt wurden (z. B. Formtrennmittel, herstellungsbedingte Verunreinigungen, Sterilisationsrückstände);
- die Abschätzung (unter Labor-Extraktionsbedingungen) des Potentials des Medizinprodukts oder seiner Herstellungswerkstoffe unter klinischen Gebrauchsbedingungen chemische Substanzen freizusetzen (extrahierbare Substanzen);
- die Messung der von einem Medizinprodukt unter seinen klinischen Gebrauchsbedingungen freigesetzten chemischen Substanzen (herauslösbare Substanzen).

Dieses Dokument kann auch zur chemischen Charakterisierung (z. B. zur Identifizierung und/oder Quantifizierung) von Abbauprodukten herangezogen werden. Informationen zu anderen Aspekten der Beurteilung des Abbaus werden in ISO 10993-9, ISO 10993-13, ISO 10993-14 und ISO 10993-15 behandelt.

Die Normenreihe ISO 10993 ist anwendbar, wenn der Werkstoff oder das Medizinprodukt in direkten oder indirekten Kontakt mit dem Körper kommt (zur Kategorisierung nach der Art des Körperkontakts siehe ISO 10993-1).

Dieses Dokument ist zur Unterstützung der Werkstofflieferanten und Hersteller von Medizinprodukten bei der biologischen Beurteilung vorgesehen.

## 2 Normative Verweisungen

Die folgenden Dokumente werden im Text in solcher Weise in Bezug genommen, dass einige Teile davon oder ihr gesamter Inhalt Anforderungen des vorliegenden Dokuments darstellen. 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: Evaluation and testing within a risk management process*

ISO 10993-17, *Biological evaluation of medical devices — Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances*

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

### 3 Begriffe

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

ISO und IEC stellen terminologische Datenbanken für die Verwendung in der Normung unter den folgenden Adressen bereit:

- ISO Online Browsing Platform: verfügbar unter <https://www.iso.org/obp>
- IEC Electropedia: verfügbar unter <http://www.electropedia.org/>

#### 3.1 beschleunigte Extraktion

Extraktion, deren Dauer kürzer als die Dauer des klinischen Gebrauchs ist, deren Bedingungen jedoch nicht zu einer chemischen Veränderung der Substanzen, die extrahiert werden, führen

Anmerkung 1 zum Begriff: Siehe auch Anhang D.

#### 3.2 analytische Beurteilungsschwelle

**AET**, en: analytical evaluation threshold

Schwellenwert, unterhalb dessen der Analytiker herauslösbare oder extrahierbare Substanzen nicht zu identifizieren oder zu quantifizieren oder für eine mögliche toxikologische Beurteilung Bericht darüber zu erstatten braucht

Anmerkung 1 zum Begriff: Siehe Anhang E.

#### 3.3 analytisch brauchbar

Situation, in der eine Extraktionsträgersubstanz mit Hilfe allgemein verfügbarer analytischer Verfahren direkt beurteilt werden kann, und zwar mit einer Empfindlichkeit und Selektivität, die notwendig sind, um eine bestimmte Berichtsschwelle, wie z. B. die AET, zu erreichen

#### 3.4 analytisches Screening-Verfahren

Verfahren, dessen Zweck ist, die Konzentration aller maßgeblichen in einer Prüfprobe enthaltenen Analyte, die über einer festgelegten Berichtsschwelle (wie der AET) liegen, nachzuweisen, zu identifizieren und semi-quantitativ zu schätzen

#### 3.5 analytisches Targeting-Verfahren

Verfahren, dessen Zweck ist, in einer festgelegten Prüfprobe enthaltene festgelegte Analyte mit angemessener Genauigkeit und Präzision über einen festgelegten Konzentrationsbereich zu quantifizieren

#### 3.6 chemische Charakterisierung

Prozess des Erhalts von chemischen Informationen, entweder durch Informationserfassung oder durch Informationsermittlung, z. B. durch Literaturrecherche oder chemische Prüfung

### 3.7

#### **chemische Information**

qualitative und gegebenenfalls quantitative Kenntnis über die Konfiguration, Zusammensetzung und Herstellung des Medizinprodukts und/oder seiner Herstellungswerkstoffe, anhand deren die Identitäten und Mengen der in den Werkstoffen und im Medizinprodukt enthaltenen Bestandteile festgestellt werden

Anmerkung 1 zum Begriff: Siehe auch 5.2.1, 5.2.2, 5.2.3 und Anhang B.

Anmerkung 2 zum Begriff: Chemische Informationen können zur Feststellung der hypothetischen Freisetzung von Chemikalien aus einem Medizinprodukt herangezogen werden, die im ungünstigsten Fall, dass alle im Medizinprodukt enthaltenen Chemikalien unter den klinischen Gebrauchsbedingungen des Medizinproduktes aus diesem freigesetzt werden, möglich ist.

### 3.8

#### **klinisch etabliert**

Medizinprodukt, Komponente oder Herstellungswerkstoff, die häufig für festgelegte und etablierte Verwendungszwecke mit nachgewiesener Biokompatibilität genutzt wurden

### 3.9

#### **Komponente**

Gegenstand, der einen Teil eines Medizinprodukts bildet, selbst jedoch kein Medizinprodukt ist

### 3.10

#### **Bestandteil**

Chemikalie, die in einem fertiggestellten Medizinprodukt oder in seinen Herstellungswerkstoffen enthalten ist

Anmerkung 1 zum Begriff: Bestandteile können absichtlich (wie im Falle von Zusatzstoffen, z. B. Antioxidantien) oder unabsichtlich vorhanden sein (wie im Falle einer Verunreinigung oder eines Abbauprodukts).

### 3.11

#### **Zwischenproduzent**

Person oder Unternehmen, die einen Basisrohstoff in ein Halbfabrikat umwandelt oder ein solches fertigt (z. B. ein Former von Stablängen, Schläuchen oder Kunststoffkomponenten)

### 3.12

#### **Aufschluss**

Prozess der vollständigen Lösung eines Medizinprodukts, einer oder mehrerer seiner Komponenten oder eines oder mehrerer seiner Herstellungswerkstoffe durch Aufspalten in seine grundlegenden Baueinheiten, einschließlich seiner elementaren Bestandteile oder monomeren Einheiten

### 3.13

#### **Lösung**

Prozess der vollständigen Lösung eines Medizinprodukts, einer oder mehrerer seiner Komponenten oder eines oder mehrerer seiner Herstellungswerkstoffe, bei der die Molekularstruktur seiner Bestandteile in der Regel erhalten bleibt

### 3.14

#### **intensivierte Extraktion**

Extraktion, die dafür vorgesehen ist, eine größere Anzahl oder Menge an chemischen Bestandteilen freizusetzen als die, die unter klinischen Gebrauchsbedingungen erzeugt wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Es ist wichtig, sicherzustellen, dass die intensivierte Extraktion nicht zu einer chemischen Veränderung der zu extrahierenden Werkstoffe oder Substanzen führt.

### 3.15

#### **erschöpfende Extraktion**

in mehreren Schritten ablaufende Extraktion, die ausgeführt wird, bis die Menge des in einem späteren Extraktionsschritt extrahierten Materials bei Bestimmung durch gravimetrische Analyse (oder auf andere Weise) weniger als 10 % des im ersten Extraktionsschritt bestimmten Wertes beträgt

### 3.16

#### **extrahierbare Substanz**

Substanz, die aus einem Medizinprodukt oder Herstellungswerkstoff freigesetzt wird, wenn das Medizinprodukt oder der Werkstoff unter Anwendung von Labor-Extraktionsbedingungen und Träger-substanzen extrahiert wird

### 3.17

#### **Extraktionsleistung**

Fähigkeit einer Extraktionsträgersubstanz, Substanzen aus einem Medizinprodukt, einer Komponente oder aus einem Herstellungswerkstoff zu extrahieren (oder herauszulösen)

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Extraktionsleistung einer Extraktionsträgersubstanz wird von ihren physikalisch-chemischen Eigenschaften, einschließlich u. a. der Polarität, des pH-Werts und der Permittivitätszahl, beeinflusst.

### 3.18

#### **Extraktionsträgersubstanz**

Medium (Lösung oder Lösemittel), das zum Extrahieren (oder Herauslösen) eines Prüfgegenstandes mit dem Ziel der Ermittlung des Profils der extrahierbaren oder herauslösbaren Substanzen des Prüfgegenstandes verwendet wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Als vorzugsweise zu verwenden gelten Extraktionsträgersubstanzen, die auch analytisch brauchbar sind.

Anmerkung 2 zum Begriff: Bei einigen Medizinprodukten (z. B. Infusionssystemen), die als für den Gebrauch in Verbindung mit einem Medikament vorgesehen gekennzeichnet sind, kann das geeignetste Extraktionsmedium das Arzneimittel oder die Arzneimittel-Trägersubstanz sein.

### 3.19

#### **Identifizierung**

Prozess der Zuordnung einer Molekularstruktur und einer chemischen Bezeichnung zu einer organischen Verbindung oder der Zuordnung von Bestandteile bildenden Elementen oder Molekularstrukturen, je nachdem, was zutrifft, und einer chemischen Bezeichnung zu einer anorganischen Verbindung

### 3.20

#### **Informationserfassung**

Prozess der Erfassung von bestehenden chemischen Informationen, einschließlich verfügbarer Prüfergebnisse, die für eine chemische Charakterisierung maßgeblich sind

### 3.21

#### **Informationsermittlung**

Prozess der Ermittlung von chemischen Informationen mittels Laborprüfungen

### 3.22

#### **herauslösbare Substanz**

Substanz, die während des klinischen Gebrauchs aus einem Medizinprodukt oder einem Werkstoff freigesetzt wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Bei vielen Medizinprodukten ist eine Untersuchung zu den herauslösbaren Substanzen nicht durchführbar, da es schwierig ist, die tatsächlichen klinischen Bedingungen zu reproduzieren. Daher werden stattdessen häufig Untersuchungen zu Extraktionen, die den Anwendungsfall simulieren, durchgeführt. Siehe die Definition von Extraktion, die den Anwendungsfall simuliert.

### 3.23

#### **Hersteller**

natürliche oder juristische Person, die ein Medizinprodukt herstellt oder generalüberholt oder ein Medizinprodukt entwerfen, herstellen oder generalüberholen lässt und dieses Medizinprodukt unter seinem Namen oder Handelszeichen vermarktet

### 3.24

#### **Werkstoffzusammensetzung**

Auflistung der in einem Werkstoff enthaltenen Bestandteile (qualitativ) und der Mengen der einzelnen im Werkstoff enthaltenen Substanzen (quantitativ)

Anmerkung 1 zum Begriff: Eine Werkstoffzusammensetzung bezieht sich auf die hypothetische Situation, dass die Gesamtmenge aller in einem Medizinprodukt enthaltenen Substanzen während des klinischen Gebrauchs dieses Medizinproduktes freigesetzt wird. Diese Mengen können entweder direkt aus der bekannten Zusammensetzung oder experimentell aus dem Aufschluss, der Lösung und in vielen Fällen aus erschöpfenden Extraktionsuntersuchungen abgeleitet werden.

### 3.25

#### **Herstellungswerkstoff**

einzelner Rohstoff, der zur Herstellung einer Komponente verwendet wird

BEISPIEL     Polymerharze

### 3.26

#### **Medizinproduktkonfiguration**

Auflistung der Komponenten eines Medizinprodukts (qualitativ), einschließlich einer Auflistung der Herstellungswerkstoffe der Komponente (qualitativ) und der Anteile der einzelnen Werkstoffe jeder Komponente (quantitativ)

Anmerkung 1 zum Begriff: In Bezug auf die Oberflächeneigenschaften (topographisch und chemisch) des Medizinprodukts sollte die Medizinproduktkonfiguration auch die Form und die relative Anordnung der Teile berücksichtigen.

### 3.27

#### **potentiell betroffene Person**

Person, die in direkten oder indirekten Körperkontakt mit dem Medizinprodukt kommt

Anmerkung 1 zum Begriff: Zur Kategorisierung der Arten des Körperkontaktes siehe ISO 10993-1.

### 3.28

#### **Qualifizierung**

Prozess, mit dem die Eignung eines Analyseverfahrens für seine vorgesehene Verwendung bestimmt wird

### 3.29

#### **qualitative Analyse**

analytisches Vorgehen, bei dem die Konzentration eines Analyten anhand der Reaktion einer oder mehrerer Ersatzsubstanzen, die ohne besondere Berücksichtigung der relativen Reaktionen des Analyten und der Ersatzsubstanz(en) ausgewählt wurden, geschätzt wird

### 3.30

#### **Quantifizierung**

Prozess, bei dem einem in einer Probe vorhandenen Analyten eine Konzentration zugewiesen wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Es sind verschiedene Grade möglich, wie 3.31, 3.32 und 3.33 zu entnehmen ist.

### **3.31**

#### **geschätzte quantitative Analyse**

analytisches Vorgehen, bei dem die Konzentration eines Analyten anhand der Reaktion einer Ersatzsubstanz, die ohne besondere Berücksichtigung der relativen Reaktionen des Analyten und der Ersatzsubstanz ausgewählt wurde, geschätzt wird

### **3.32**

#### **semi-quantitative Analyse**

analytisches Vorgehen, bei dem die Konzentration eines Analyten anhand der Reaktion einer oder mehrerer Ersatzsubstanzen ermittelt wird, wobei die relativen Reaktionen des Analyten und der Ersatzsubstanz genau erfasst werden

### **3.33**

#### **quantitative Analyse**

analytisches Vorgehen, bei dem die genaueste Schätzung der Konzentration eines Analyten mit Hilfe einer Responsefunktion (Kalibrierungskurve), die speziell für den Analyten unter Nutzung eines Referenzstandards ermittelt wurde, erfolgt

Anmerkung 1 zum Begriff: Die geschätzte quantitative Analyse ist in der Regel weniger genau als die semi-quantitative Analyse und diese ist wiederum in der Regel weniger genau als die quantitative Analyse.

### **3.34**

#### **Sicherheitsschwelle**

**SCT**, en: Safety Concern Threshold

Schwellenwert, unterhalb dessen eine herauslösbare Substanz (oder eine extrahierbare Substanz als eine wahrscheinlich herauslösbare Substanz) so niedrig dosiert ist, dass sie ein in Bezug auf karzinogene und nicht karzinogene toxische Wirkungen vernachlässigbares Sicherheitsproblem darstellt

Anmerkung 1 zum Begriff: Siehe Verweisung [27].

### **3.35**

#### **Extraktion, die den Anwendungsfall simuliert**

Extraktion, bei der eine Methode angewandt wird, die den klinischen Gebrauch simuliert

Anmerkung 1 zum Begriff: Extraktionen, die den Anwendungsfall simulieren, dienen dazu, die Art und Menge der Substanzen zu schätzen, die während des klinischen Gebrauchs eines Medizinprodukts von diesem wahrscheinlich freigesetzt werden. Extraktionen, die den Anwendungsfall simulieren, sind darauf ausgelegt, ein Profil der extrahierbaren Substanzen zu erstellen, welches das Profil der im ungünstigsten Fall herauslösbaren Substanzen darstellt, was bedeutet, dass alle herauslösbaren Substanzen auch extrahierbare Substanzen sind und dass die Mengen aller einzelnen extrahierbaren Substanzen mindestens gleich der Menge aller einzelnen herauslösbaren Substanzen sind.

### **3.36**

#### **Solubilisierung**

Vorgang oder Prozess der Verwendung einer Trägersubstanz zum Lösen eines Teils oder des gesamten Prüfgegenstandes

Anmerkung 1 zum Begriff: Herauslösen, Extraktion, Lösung und Aufschluss sind (zunehmend vollständige) Unterkategorien der Solubilisierung.

### **3.37**

#### **Sponsor**

Person oder Organisation, die die Prüfung eines Medizinprodukts plant, in Auftrag gibt und verantwortet

### 3.38

#### Lieferant

Person oder Unternehmen, die bzw. das die Herstellungswerkstoffe oder Komponenten herstellt oder liefert, die bei der Herstellung eines Medizinprodukts zu verwenden sind

### 3.39

#### dosisbasierter Schwellenwert

**TTC**, en: threshold of toxicological concern

Grad der Exposition gegenüber Bestandteilen, unterhalb dessen kein nennenswertes Risiko für die menschliche Gesundheit besteht

Anmerkung 1 zum Begriff: Siehe ISO/TS 21726 für vollständigen Kontext.

### 3.40

#### Bewertung des toxikologischen Risikos

Vorgang der Bestimmung des Potentials einer Chemikalie, eine nachteilige Wirkung hervorzurufen, basierend auf einem festgelegten Ausmaß der Exposition

## 4 Symbole und Abkürzungen

In diesem Dokument werden die in Tabelle 1 angegebenen Abkürzungen verwendet.

**Tabelle 1 — Verfahrensbezogene Abkürzungen**

| Abkürzung       | Analyseverfahren                                                                                                                                     |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2D PAGE         | zweidimensionale Polyacrylamidgel-Elektrophorese (en: two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis)                                            |
| AES             | Atomemissionsspektroskopie (en: atomic emission spectroscopy)                                                                                        |
| AET             | analytische Beurteilungsschwelle (en: Analytical Evaluation Threshold)                                                                               |
| DMTA            | dynamische mechanisch-thermische Analyse (en: dynamic mechanical thermal analysis)                                                                   |
| DSC             | Dynamische Differenzkalorimetrie (en: differential scanning calorimetry)                                                                             |
| FID             | Flammenionisationsdetektion (en: flame ionization detection)                                                                                         |
| FTIR            | Fourier-transformierte Infrarot-Spektroskopie (en: Fourier transform infrared spectroscopy)                                                          |
| GC              | Gaschromatographie                                                                                                                                   |
| GPC/SEC         | Gelpermeationschromatographie/Größenausschlusschromatographie (en: gel permeation chromatography/size exclusion chromatography)                      |
| HPLC (oder LC)  | Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (en: high performance liquid chromatography) (oder Flüssigkeitschromatographie [en: liquid chromatography]) |
| HS              | Headspace-Probenahme (en: headspace sampling)                                                                                                        |
| IC              | Ionenaustauschchromatographie (en: ion chromatography)                                                                                               |
| ICP             | induktiv gekoppeltes Plasma (en: inductively coupled plasma)                                                                                         |
| IR              | Infrarot-Spektroskopie                                                                                                                               |
| MS <sup>a</sup> | Massenspektrometrie                                                                                                                                  |
| NMR             | Kernspinresonanzspektroskopie (en: nuclear magnetic resonance spectroscopy)                                                                          |
| NVOC            | nicht flüchtige organische Verbindung (en: non-volatile organic compound)                                                                            |
| NVR             | nicht flüchtiger Rückstand (en: non-volatile residue)                                                                                                |

| Abkürzung                                                                                                                                                             | Analyseverfahren                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SEM-EDS (oder SEM-EDX)                                                                                                                                                | Rasterelektronenmikroskopie/energiedispersive Röntgenspektroskopie (en: scanning electron microscopy-energy dispersive X-ray spectroscopy) |
| SVOC                                                                                                                                                                  | schwerflüchtige organische Verbindung (en: semi-volatile organic compound)                                                                 |
| TOC                                                                                                                                                                   | gesamter organischer Kohlenstoff (en: Total Organic Carbon)                                                                                |
| UV                                                                                                                                                                    | Ultraviolett-Spektroskopie (en: ultraviolet spectroscopy)                                                                                  |
| VOC                                                                                                                                                                   | flüchtige organische Verbindung (en: volatile organic compound)                                                                            |
| XPS                                                                                                                                                                   | Röntgenphotoelektronenspektroskopie (en: X-ray photoelectron spectroscopy)                                                                 |
| XRF                                                                                                                                                                   | Röntgenfluoreszenz (en: X-ray fluorescence)                                                                                                |
| <sup>a</sup> Die Massenspektrometrie wird häufig mit anderen (besonders chromatographischen) Techniken zu Koppelverfahren wie z. B. GC-MS, LC-MS und MS-MS verbunden. |                                                                                                                                            |

## 5 Charakterisierungsverfahren

### 5.1 Allgemeines

Die entweder erfassten oder ermittelten und gegebenenfalls um zusätzliche Beleginformationen ergänzten chemischen Charakterisierungsinformationen können für eine Reihe von wichtigen Anwendungen herangezogen werden, z. B.:

- als Beleg für die biologische Sicherheit eines Medizinprodukts insgesamt (ISO 10993-1 und ISO 14971);
- als Beleg für die biologische Sicherheit eines wiederaufbereiteten Medizinprodukts;
- zur Bestimmung der Menge von chemischen Substanzen, die unter den Bedingungen des klinischen Gebrauchs eines Medizinprodukts aus diesem herausgelöst werden könnten, um die Durchführung einer Bewertung des toxikologischen Risikos zu unterstützen (ISO 10993-17);
- als Beleg für die Gleichwertigkeit eines vorgeschlagenen Medizinprodukts mit einem klinisch etablierten und für eine klinische Exposition gleicher Art verwendeten Medizinprodukt in Bezug auf entweder die Konfiguration dieses Medizinprodukts oder auf dessen Profile der extrahierbaren bzw. herauslösbaren Substanzen und alle folgenden maßgeblichen Beurteilungen;
- als Beleg für die Gleichwertigkeit eines klinisch etablierten und für eine klinische Exposition gleicher Art verwendeten Medizinprodukts, nachdem sich Änderungen im Herstellungsprozess (einschließlich u. a. Änderungen des Sterilisationsprozesses), am Herstellungsort, bei Lieferanten von Werkstoffen oder Komponenten usw. ergeben haben;
- als Beleg für die Gleichwertigkeit eines vorgeschlagenen Herstellungswerkstoffs mit einem klinisch etablierten Herstellungswerkstoff in Bezug auf entweder die Zusammensetzung dieses Werkstoffs oder auf dessen Profile der extrahierbaren Substanzen und alle folgenden maßgeblichen Beurteilungen;
- als Beleg für die Gleichwertigkeit eines fertiggestellten Medizinprodukts mit einem entsprechenden Prototyp in Bezug auf die Nutzung von am Prototyp erhobenen Daten zur Stützung der Bewertung des fertiggestellten Medizinproduktes, besonders im Hinblick auf maßgebliche Informationen, wie z. B. die Zusammensetzung, die Konfiguration des Medizinprodukts und die entweder am Medizinprodukt oder an seinen Herstellungswerkstoffen erhaltenen Profile der extrahierbaren Substanzen; oder
- das Screening von potentiellen neuen Werkstoffen auf ihre chemische Eignung zur Verwendung in einem Medizinprodukt für eine vorgeschlagene klinische Anwendung.

Ungeachtet dieser wichtigen Anwendungen kann die chemische Charakterisierung allein unter Umständen nicht ausreichend sein, um die Gleichwertigkeit oder die Biokompatibilität von Werkstoffen und Medizinprodukten festzustellen, und sie kann die biologische Prüfung nicht einseitig ersetzen. In Kombination mit der Risikobewertung kann die chemische Charakterisierung jedoch ein notwendiger Teil der Beurteilung der chemischen Gleichwertigkeit und der Bewertung der Biokompatibilität sein, und wenn sie in angemessener Weise durchgeführt wird, kann sie anstelle bestimmter biologischer Prüfungen angewendet werden.

Die chemische Charakterisierung eines Medizinprodukts liefert die notwendigen Eingangsdaten für die biologische Beurteilung und die Bewertung des toxikologischen Risikos des Medizinprodukts (siehe ISO 10993-1 und ISO 10993-17). Bild 1 zeigt ein Flussdiagramm, das den allgemeinen Prozess der chemischen Charakterisierung beschreibt. Dieses Flussdiagramm stellt den Teil der chemischen Charakterisierung im Ablauf der biologischen Gesamtbeurteilung, wie in ISO 10993-1 erörtert, dar und soll den in diesem Abschnitt beschriebenen Charakterisierungsprozess veranschaulichen. Dieses allgemeine Flussdiagramm wird durch zusätzliche Flussdiagramme (siehe Bilder 2 bis 4) ergänzt, die weitere Einzelheiten für bestimmte Schritte des Gesamtprozesses zeigen.

Die Anforderungen an die einzelnen Schritte des chemischen Charakterisierungsprozesses und entsprechende Leitlinien sind in 5.2 bis 5.10 festgelegt. Sofern dies im anwendbaren Flussdiagramm festgelegt ist, müssen sachkundige und erfahrene Personen die bestehenden für die chemische Charakterisierung maßgeblichen Informationen zusammenstellen (Informationserfassung) und deren Angemessenheit als Grundlage für eine Bewertung des toxikologischen Risikos des Werkstoffs/Medizinprodukts bewerten. Falls die bestehenden Informationen für eine umfassende Bewertung nicht ausreichend sind, müssen zusätzliche Informationen erfasst oder durch Prüfung (Informationsermittlung) ermittelt werden, um die Bewertung des toxikologischen Risikos zu ermöglichen.

Dieses Verfahren sollte zusätzlich zu der Anforderung an die chemische Charakterisierung des fertiggestellten Medizinprodukts sämtliche im betreffenden Medizinprodukt verwendeten Herstellungswerkstoffe berücksichtigen, die in direkten und indirekten Kontakt kommen können. Da die chemische Beschaffenheit eines Medizinproduktes durch im Verlauf seiner Herstellung erfolgende Aufbereitungen (z. B. Sterilisation) beeinflusst werden kann, muss den Auswirkungen dieser Aufbereitungen bei der Planung und Auswertung der chemischen Charakterisierung Rechnung getragen werden.

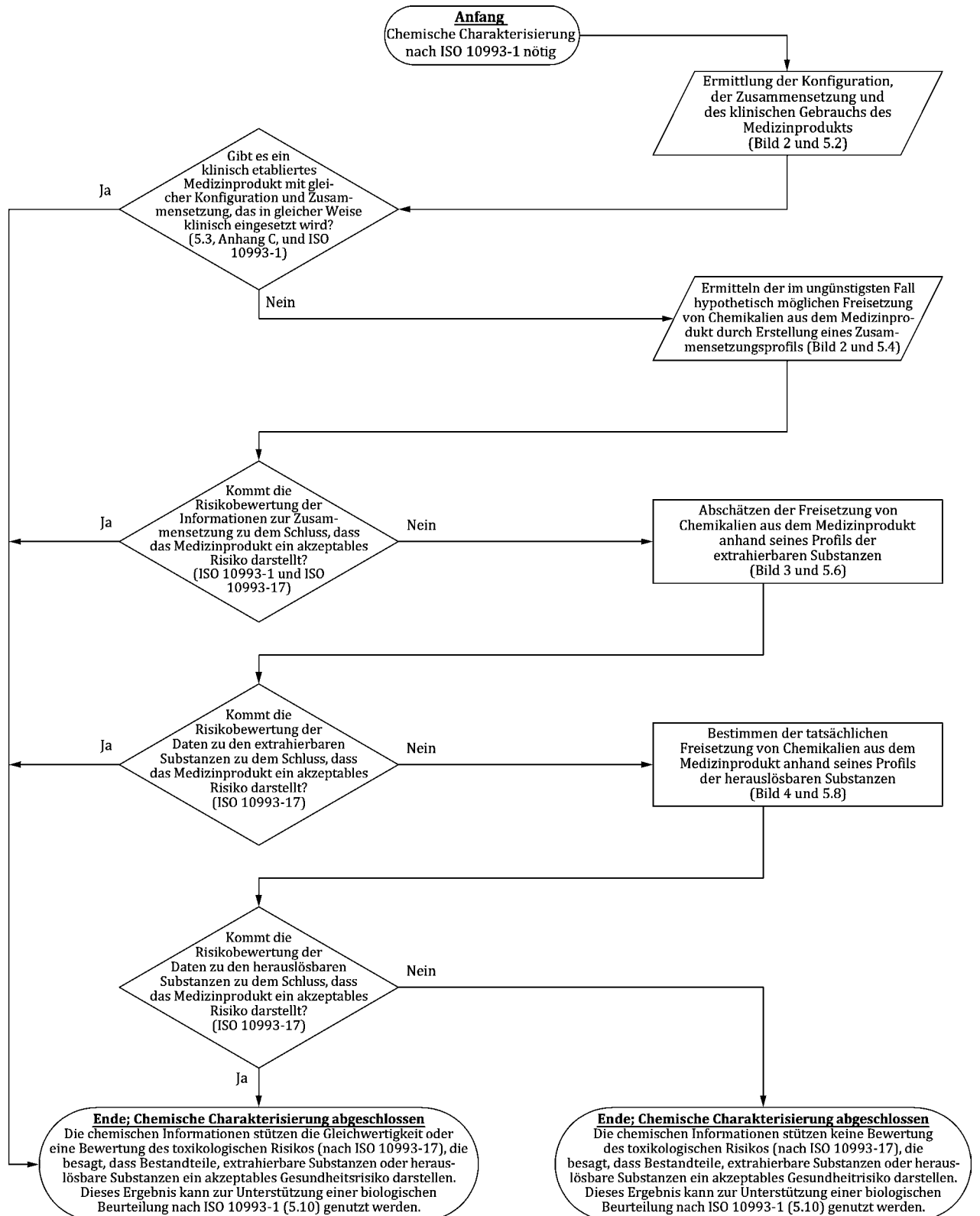
Bei jedem einzelnen Schritt des Charakterisierungsverfahrens muss die Angemessenheit der verfügbaren Daten als Grundlage für die Durchführung der Risikobewertung festgestellt werden. Die verfügbaren Daten können als angemessen angesehen werden, wenn sie die Bedingungen des klinischen Gebrauch widerspiegeln oder überschreiten und wenn anhand der verfügbaren Daten eine umfassende Risikobewertung vorgenommen werden kann. Unangemessenheiten der Daten können durch Füllen der Lücken in diesen Daten (z. B. Durchsicht der Fachliteratur) und/oder Ergänzen der Daten mittels analytischer Prüfungen angegangen werden.

Die Flussdiagramme zeigen die folgenden Arten von Prozessschritten: Start/Stopp, Entscheidungspunkte, Informationserfassung und -bewertung und analytische Prüfungen. Jede Schritart wird durch eine bestimmte geometrische Form dargestellt. Start/Stopp-Schritte werden als Oval, Entscheidungsschritte als Raute, Informationserfassungs- und -bewertungsschritte als Parallelogramm und Schritte, die analytische Prüfungen umfassen, als Rechteck dargestellt.

Die in 5.4.2, 5.7 und 5.9 festgelegten Schritte und Maßnahmen sind Teil des Prozesses der Risikobewertung und stellen die Punkte dar, an denen chemische Informationen für eine Bewertung bereitgestellt werden. Als solche sind sie zum größten Teil nicht Gegenstand der chemischen Charakterisierung, auf die sich das vorliegende Dokument konzentriert. Diese Schritte wurden aufgenommen, um die wichtige Verbindung zwischen chemischer Charakterisierung und Risikobewertung aufzuzeigen (siehe ISO 10993-1, ISO 10993-17 und ISO 14971).

Das Charakterisierungsverfahren und das entsprechende Flussdiagrammsystem basieren auf den in ISO 10993-1 angegebenen Grundsätzen und besonders auf dem, dass der Prozess der biologischen Beurteilung und der Bewertung des toxikologischen Risikos dann am effizientesten und wirksamsten ist, wenn er auf der geeigneten (Mindest-)Menge der akzeptablen und notwendigen chemischen Informationen basiert, die belegen können, dass ein Medizinprodukt ein akzeptables Gesundheitsrisiko darstellt. Somit ist der erste Schritt des Verfahrens, die Konfiguration des Medizinprodukts und die Zusammensetzung seiner Herstellungswerkstoffe zu ermitteln, sodass diese mit einem klinisch etablierten Medizinprodukt verglichen oder anhand der hypothetischen im ungünstigsten Fall möglichen Freisetzung von Chemikalien (d. h. „wenn alles rauskommt“) bewertet werden können. In diese Bewertung sollten mögliche Verunreinigungen, Abbauprodukte, Hilfsstoffe für die Verarbeitung und Zusatzstoffe einbezogen werden, die im Verlauf des Herstellungsprozesses eingeführt werden könnten. Wenn eine auf der hypothetischen im ungünstigsten Fall möglichen Freisetzung von Chemikalien basierende Bewertung zu dem Schluss gelangt, dass das damit verbundene Risiko akzeptabel ist, kann der Prozess mit der Erhebung oder Ermittlung einer Mindestmenge an Informationen abgeschlossen werden. Für den Fall, dass sich der Schluss eines akzeptablen Gesundheitsrisikos nicht belegen lässt, gilt dagegen, dass in einem schrittweise ablaufenden Prozess der Bestimmung und Beurteilung der hypothetisch im ungünstigsten Fall möglichen Freisetzung von Chemikalien aus dem Medizinprodukt bis hin zur tatsächlichen Chemikalienfreisetzung unter klinischen Gebrauchsbedingungen zusätzliche Daten erhoben werden müssen. In jedem Falle müssen die erhobenen Informationen die klinischen Gebrauchsbedingungen widerspiegeln (oder über diese hinausgehen) und diesen entsprechend bewertet werden.

Bei der Anwendung der Flussdiagramme ist es nicht immer notwendig, alle Schritte des gesamten Ablaufs vollständig abzuschließen, was dazu führt, dass das Flussdiagrammsystem mehrere Ausgänge hat. Falls sich z. B. nachweisen lässt, dass eine hypothetische Exposition gegenüber allen chemischen Bestandteilen eines Medizinprodukts ein akzeptables Gesundheitsrisiko darstellt, sind zusätzliche chemische Prüfungen nicht notwendig, womit die Charakterisierung abgeschlossen ist und die Flussdiagramme durchlaufen sind und die biologische Beurteilung nach ISO 10993-1 fortgesetzt wird.



ANMERKUNG Das Flussdiagramm kann an mehreren Stellen angefangen und beendet werden.

**Bild 1 — Allgemeiner Prozess der chemischen Charakterisierung**

Neben den mehreren möglichen Ausgängen hat das Flussdiagrammsystem auch mehrere Eingänge. Obgleich die ersten nach den Flussdiagrammen zu ergreifenden Maßnahmen die später im Verlauf der Flussdiagramme angezeigten Maßnahmen erleichtern können, sind sie nicht notwendigerweise Voraussetzung für diese weiteren Maßnahmen. So kann z. B., auch wenn die Kenntnis der Konfiguration eines Medizinprodukts und seiner Werkstoffzusammensetzung (einschließlich potentieller Verunreinigungen) die Ermittlung seines Profils der herauslösbaren Substanzen erleichtern könnte, dieses Profil der herauslösbaren Substanzen auch ohne die Informationen zur Konfiguration und Zusammensetzung beschrieben werden. Falls also ein Sponsor berechtigterweise der Ansicht ist, dass eine Bewertung der herauslösbaren Substanzen notwendig oder (z. B. für bestimmte Medizinprodukte, die für indirekten Kontakt vorgesehen sind) besonders relevant ist, um das mit diesem Medizinprodukt verbundene toxikologische Risiko vorschriftsmäßig und vollständig zu ermitteln, brauchen keine Untersuchungen zum Zusammensetzungsprofil und/oder zu den extrahierbaren Substanzen durchgeführt zu werden. In ähnlicher Weise kann unter Umständen aus den verfügbaren Erkenntnissen zur Zusammensetzung des Medizinprodukts klar hervorgehen, dass eine Untersuchung zu den extrahierbaren Substanzen wahrscheinlich zu dem Schluss gelangt, dass eine extrahierte Substanz über einem akzeptablen Schwellenwert liegt; in diesem Falle kann es angemessen sein, die Untersuchung der extrahierbaren Substanzen zu überspringen und direkt mit einer Untersuchung der herauslösbaren Substanzen fortzufahren.

Dieser Ansatz mehrerer Ein- und Ausgänge ist angemessen und gerechtfertigt, weil das Flussdiagrammsystem so aufgebaut ist, dass jeder folgende Schritt der Ermittlung der tatsächlichen klinischen Exposition gegenüber herauslösbaren Substanzen und somit der Ermittlung des tatsächlichen Risikos näherkommt. Auch wenn an einem Zwischenpunkt in den Prozess eingestiegen wird, kann dies dennoch sicherstellen, dass der präziseste Expositionsschätzwert für die Bewertung des toxikologischen Risikos erhalten wird. Wird ein anderer Punkt für den Einstieg in das Flussdiagramm gewählt (d. h. ein anderer als „Beginne am Anfang“), so muss dies begründet werden.

Weitere allgemeine Leitlinien zur chemischen Charakterisierung finden sich in Anhang A.

## **5.2 Ermittlung der Konfiguration des Medizinprodukts und seiner Werkstoffzusammensetzung**

### **5.2.1 Allgemeines**

Die Fähigkeit eines Medizinprodukts, mit einer potentiell betroffenen Person zu interagieren, erfordert den Kontakt, wie in ISO 10993-1 dargelegt wird. Bei Medizinprodukten (oder Komponenten), die mit dem Körper weder in direkten noch in indirekten Kontakt kommen, ist keine chemische Charakterisierung notwendig. Die hypothetisch im ungünstigsten Fall mögliche Freisetzung von Chemikalien wird anhand der Konfiguration und Zusammensetzung des Medizinprodukts ermittelt. Somit ist der erste Schritt, alle erforderlichen chemischen Informationen zur Konfiguration und Zusammensetzung des Medizinprodukts und seiner Herstellungswerkstoffe zusammenzustellen. Diese Informationen werden entweder von einer geeigneten Quelle (z. B. dem Verkäufer des Werkstoffs) bezogen oder durch angemessene Prüfungen der Zusammensetzung ermittelt.

Das Medizinprodukt muss beschrieben werden, und seine Konfiguration, sein vorgesehener Verwendungszweck und sein klinischer Gebrauch sind zu dokumentieren. Darin sind seine einzelnen Herstellungswerkstoffe, der Anteil dieser Werkstoffe (z. B. anhand der Oberfläche oder des Gewichtes) im Medizinprodukt und sein physischer Aufbau (gegebenenfalls einschließlich topographischer, chemischer und anderer Oberflächeneigenschaften) einzubeziehen. Sofern die geometrische Verteilung der Werkstoffe innerhalb des Medizinprodukts (die Konfiguration des Medizinprodukts) als solche maßgeblich ist, belegt eine Beschreibung des Aufbaus die Art des Kontakts zwischen den einzelnen Herstellungswerkstoffen und der potentiell betroffenen Person, falls ein solcher gegeben ist.

Sobald die Konfiguration des Medizinprodukts ermittelt wurde, sollte jeder einzelne Herstellungswerkstoff, der in direkten oder indirekten Kontakt kommt, in seiner Zusammensetzung beschrieben werden und es sollte seine vorgesehene Wechselwirkung mit Körpergeweben und Körperflüssigkeiten ermittelt werden. Gefordert ist eine dokumentierte qualitative Beschreibung der bekannten Zusammensetzung jedes einzelnen Herstellungswerkstoffs und der bekannten Zusatzstoffe sowie der aus den Herstellungsaktivitäten resultierenden Aufbereitungsrückstände. Weitere Leitlinien zur Erstellung einer qualitativen Beschreibung können ISO 10993-1 und Anhang B entnommen werden. Die Detailtiefe der bereitgestellten/geforderten qualitativen und/oder quantitativen Daten zur Zusammensetzung (z. B. die Anteile an Zusatzstoffen und Rückständen im Werkstoff) muss das potentiell mit dem Medizinprodukt und seinen Werkstoffen verbundene Risiko widerspiegeln (siehe ISO 10993-1:2018, 6.1). Beispielsweise erfordern Medizinprodukte, die langfristig in Körperkontakt kommen, mehr Details als Medizinprodukte mit zeitlich begrenztem Kontakt, und implantierte Medizinprodukte erfordern mehr Details als äußerlich verwendete Medizinprodukte. Die Menge und Detailtiefe der bereitgestellten Daten zur Zusammensetzung müssen begründet werden. Die Auswirkungen der Aufbereitung (einschließlich Sterilisation) der Werkstoffe und des Medizinprodukts müssen berücksichtigt werden.

Die qualitative Beschreibung jedes Werkstoffs muss Einzelheiten zum Handelsnamen oder der Spezifikationsnummer, zum Namen des Lieferanten und zur Werkstoffspezifikation (z. B. Veröffentlichung zur Rezeptur, Analysezertifikat, technisches Datenblatt, Sicherheitsdatenblatt) enthalten, soweit sich derartige Informationen beschaffen lassen und soweit sie maßgeblich sind. Um diese Anforderung zu erfüllen, gilt die Verwendung eines, z.B. in der Normenreihe ISO 5832, genormten Werkstoffs dem vorgesehenen Zweck entsprechend als ausreichend.

### **5.2.2 Informationserfassung**

Hersteller von Medizinprodukten sollten qualitative und quantitative Informationen zur Zusammensetzung der Werkstoffe vorzugsweise vom Lieferanten des Ausgangswerkstoffs beziehen. Qualitative Informationen zu etwaigen zusätzlichen Aufbereitungszusatzstoffen, z. B. zu Formtrennmitteln, sollten ebenfalls beim zuständigen Glied der Herstellungskette, einschließlich Zwischenproduzenten und Komponentenlieferanten, bezogen werden. Falls keine ausreichenden Lieferanteninformationen vorliegen, sollten Informationen durch chemische Prüfungen (z. B. Prüfung der Zusammensetzung, der extrahierbaren Substanzen oder der herauslösbaren Substanzen) ermittelt werden. Die erhaltenen Informationen können ausreichend sein, um alle von den chemischen Bestandteilen des Werkstoffs ausgehenden biologischen Gefährdungen zu identifizieren, die in die Bewertung des toxikologischen Risikos einbezogen werden (siehe ISO 10993-1). Informationen dazu, ob etwaige Teile der zu betrachtenden Kohorte (en: cohort of concern) (siehe Abschnitt E.6) wahrscheinlich vorhanden sind, sind wichtig, wenn eine Prüfung der extrahierbaren Substanzen mit einem TTC-Ansatz vorgesehen sein sollte (siehe ISO/TS 21726).

In der biologischen Beurteilung werden neben den durch die chemische Charakterisierung ermittelten Daten weitere Daten aus verschiedenen Datensätzen berücksichtigt. Daher bedeutet die Unmöglichkeit, derartige Informationen von den Lieferanten zu beziehen, nicht notwendigerweise, dass dadurch eine biologische Beurteilung verhindert wird. Wenn jedoch eine toxikologische Gefährdung erkannt wurde, müssen Informationslücken, die eine Bewertung des toxikologischen Risikos verhindern, entweder gefüllt oder auf andere Weise behandelt werden.

Die Zusammensetzung der in Medizinprodukten verwendeten Werkstoffe muss entweder in Übereinstimmung mit den einschlägigen Werkstoffnormen dokumentiert oder vom Hersteller des Medizinprodukts festgelegt werden.

**ANMERKUNG** Der Lieferant kann eine nützliche Quelle für geeignete Informationen zur Werkstoffzusammensetzung sein. Für den Fall, dass keine Daten zur ursprünglichen Zusammensetzung vorliegen, wird empfohlen, eine Literaturstudie durchzuführen, um die wahrscheinliche Beschaffenheit des Ausgangsmaterials und aller gegebenenfalls verwendeten Zusatzstoffe zu ermitteln.