

DIN EN ISO 10993-18



ICS 11.100.20

Ersatz für
DIN EN ISO 10993-18:2021-03

**Biologische Beurteilung von Medizinprodukten –
Teil 18: Chemische Charakterisierung von Werkstoffen für
Medizinprodukte im Rahmen eines Risikomanagementsystems
(ISO 10993-18:2020 + Amd 1:2022);
Deutsche Fassung EN ISO 10993-18:2020 + A1:2023**

Biological evaluation of medical devices –
Part 18: Chemical characterization of medical device materials within a risk management
process (ISO 10993-18:2020 + Amd 1:2022);
German version EN ISO 10993-18:2020 + A1:2023

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 + Amd 1:2022);
Version allemande EN ISO 10993-18:2020 + A1:2023

Gesamtumfang 96 Seiten

DIN-Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO)

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (EN ISO 10993-18:2020 + A1:2023) 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 027-07-12 AA „Biologische Beurteilung von Medizinprodukten“ im DIN-Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO).

Dieses Dokument enthält die Änderung 1, angenommen von CEN am 2022-04-30.

Der Beginn und das Ende von neuem oder geändertem Text werden durch die Markierungen   angezeigt.

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) durch eine Suche nach der Dokumentennummer aufgerufen werden.

Änderungen

Gegenüber DIN EN ISO 10993-18:2021-03 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

- a) Unterabschnitt 5.6: Verweisung auf Tabelle 3 durch „Tabelle 4“ ersetzt;
- b) Tabelle 3 und Tabelle 4 modifiziert;
- c) Auflistung nach Gleichung (D.1) modifiziert;
- d) Tabellenfußnote a in Tabelle D.2 geändert;
- e) Abschnitt E.3 modifiziert;
- f) Beispiel C.2 in Abschnitt E.4 modifiziert;
- g) Literaturhinweise um zwei Dokumente ergänzt;

h) Norm redaktionell überarbeitet.

Frühere Ausgaben

DIN EN ISO 10993-18: 2005-10, 2009-08, 2021-03

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

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

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*

Deutsche Fassung

Biologische Beurteilung von Medizinprodukten —
Teil 18: Chemische Charakterisierung von Werkstoffen für
Medizinprodukte im Rahmen eines
Risikomanagementsystems
(ISO 10993-18:2020 + Amd 1:2022)

Biological evaluation of medical devices —
Part 18: Chemical characterization of medical device
materials within a risk management process
(ISO 10993-18:2020 + Amd 1:2022)

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 + Amd 1:2022)

Diese Europäische Norm wurde vom CEN am 21. Juli 2019 angenommen.

Diese Änderung A1 modifiziert die Europäische Norm EN ISO 10993-18:2020. Sie wurde vom CEN am 30. April 2022 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	5
Ⓐ) Europäisches Vorwort der Änderung 1 Ⓐ)	7
Anhang ZA (informativ) Ⓐ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen der abzudeckenden Verordnung (EU) 2017/745 Ⓐ)	8
Vorwort	11
Ⓐ) Vorwort der Änderung 1 Ⓐ)	13
Einleitung	14
1 Anwendungsbereich	15
2 Normative Verweisungen	15
3 Begriffe	15
4 Symbole und Abkürzungen	21
5 Charakterisierungsverfahren	22
5.1 Allgemeines	22
5.2 Ermittlung der Konfiguration des Medizinprodukts und seiner Werkstoffzusammensetzung	26
5.2.1 Allgemeines	26
5.2.2 Informationserfassung	27
5.2.3 Informationsermittlung	27
5.3 Bewertung der Gleichwertigkeit von Werkstoffen/chemischen Gleichwertigkeit mit einem klinisch etablierten Werkstoff oder Medizinprodukt	29
5.4 Bewertung der hypothetisch im ungünstigsten Fall möglichen Freisetzung von Chemikalien basierend auf der Exposition gegenüber sämtlichen chemischen Bestandteilen des Medizinprodukts	29
5.4.1 Ermittlung der hypothetisch im ungünstigsten Fall möglichen Freisetzung von Chemikalien	29
5.4.2 Bewertung der hypothetisch im ungünstigsten Fall möglichen Freisetzung von Chemikalien	29
5.5 Ermittlung einer analytischen Beurteilungsschwelle	30
5.6 Schätzung der Freisetzung von Chemikalien; Durchführung der Extraktionsuntersuchung	30
5.7 Bewertung der geschätzten Freisetzung von Chemikalien (Profil der extrahierbaren Substanzen)	34
5.8 Bestimmung der tatsächlichen Freisetzung von Chemikalien; Durchführung der Untersuchung der herauslösbaren Substanzen	34
5.9 Bewertung der tatsächlichen Freisetzung von Chemikalien (Profil der herauslösbaren Substanzen)	36
5.10 Beenden des Prozesses der chemischen Charakterisierung	36
6 Chemische Charakterisierungsparameter und -verfahren	36
6.1 Allgemeines	36
6.2 Werkstoffzusammensetzung	37
6.3 Extrahierbare Substanzen und herauslösbare Substanzen	39
6.4 Strukturelle Zusammensetzung oder Konfiguration	40
6.5 Analyseverfahren	42
7 Angabe der chemischen Charakterisierungsdaten in Berichten	43
Anhang A (informativ) Allgemeine Grundsätze der chemischen Charakterisierung	45
A.1 Prozess der chemischen Charakterisierung	45
A.2 Anwendungen der chemischen Charakterisierung	45
A.3 Analytische Beurteilungsschwelle	47
A.4 Funktion der chemischen Charakterisierung bei der biologischen Analyse	48
Anhang B (informativ) Informationsquellen für die chemische Charakterisierung	50
B.1 Allgemeines	50

B.2	Vom Werkstofflieferanten bereitzustellende Informationen	50
B.3	Chemische Analysen	51
B.3.1	Allgemeines	51
B.3.2	Unspezifische chemische Analysen, die für die Expositionsbewertung maßgeblich sind	51
B.3.3	Qualitative Analyse	51
B.3.4	Quantitative Analyse von speziellen toxischen Chemikalien für die Expositionsbewertung	52
B.3.5	Qualitative und quantitative Analyseverfahren	52
B.4	Nationale und internationale Werkstoff- und/oder Produktnormen	52
B.5	Angabe der chemischen Werkstoffbeschreibungen im Bericht	52
B.5.1	Generische Bezeichnung des Werkstoffs	52
B.5.2	Andere Nomenklaturen und chemische Werkstoffbeschreibungen	53
B.6	Angabe von allgemeinen Informationen zur chemischen Beschaffenheit von Werkstoffen	53
B.7	Stammdatei für den Werkstoff (Materialstamm)	53
Anhang C	(informativ) Grundsätze für die Feststellung der biologischen Gleichwertigkeit	54
C.1	Allgemeines	54
C.2	Grundsätze der biologischen Gleichwertigkeit	54
C.3	Prozess der Bestimmung der biologischen Gleichwertigkeit	55
C.4	Beispiele für chemische Gleichwertigkeit	56
Anhang D	(informativ) Grundsätze der Probenextraktion	58
D.1	Allgemeines	58
D.2	Ansätze zur Ermittlung der die Zusammensetzung betreffenden Aspekte der Konfiguration eines Medizinprodukts oder der Zusammensetzung eines Herstellungswerkstoffs	61
D.3	Intensivierte Extraktion zur Abschätzung des Profils der im ungünstigsten Fall extrahierbaren Substanzen eines Medizinprodukts oder Werkstoffs	65
D.4	Simulierte oder beschleunigte Extraktionen zur Erstellung eines Profils der extrahierbaren Substanzen für den klinischen Gebrauch	67
D.5	Extraktionen, die zwecks Korrelation der chemischen Charakterisierung mit biologischen Prüfungen durchgeführt werden	69
Anhang E	(informativ) Berechnung und Anwendung der Analytischen Beurteilungsschwelle (AET)	74
E.1	Erörterung	74
E.2	Berechnung der AET	75
E.3	Bestimmung des Unsicherheitsfaktors	76
E.4	Beispiele für die Bestimmung des AET	78
E.5	Anwendung des AET	81
E.6	Ausnahmen vom AET; zu betrachtende Kohorten	82
Anhang F	(informativ) Qualifizierung der für extrahierbare/herauslösbare Substanzen verwendeten Analyseverfahren	83
Anhang G	(informativ) Angabe von Einzelheiten zu Analyseverfahren und chemischen Daten	86
G.1	Allgemeines	86
G.2	Angabe von Analysedaten zur Erleichterung der Bewertung des toxikologischen Risikos	86
G.3	Einzelheiten zur Vorbereitung des Prüfgegenstandes (Extraktion)	87
G.4	Vorbereitung der Extrakte für die Analyse	87
G.5	Beschreibung der Analyseverfahren für die Prüfung der präparierten Extrakte (Einbeziehung aller zutreffenden)	87
G.6	Qualifizierungsmetriken für die analytischen Verfahren:	88
Literaturhinweise		89

Bilder

Bild 1	— Allgemeiner Prozess der chemischen Charakterisierung	25
Bild 2	— Prozess der Erstellung eines Zusammensetzungsprofils	28
Bild 3	— Prozess der Erstellung eines Profils der extrahierbaren Substanzen	33
Bild 4	— Prozess der Erstellung eines Profils der herauslösbaren Substanzen	35
Bild C.1	— Zusammenhänge zwischen den Elementen der biologischen Gleichwertigkeit	55

Bild C.2 — Prozess der Bestimmung der biologischen Gleichwertigkeit 56
Bild E.1 — Anwendung des AET bei der chromatographischen Analyse 81

Tabellen

Tabelle — Korrelation zwischen normativen Verweisungen und datierten EN- und ISO-Normen . 5
Tabelle ZA.1 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und Anhang I der
Verordnung (EU) 2017/745 [Abl. L 117] und zu System- bzw. Prozessanforderungen,
einschließlich derjenigen, die sich auf Qualitätsmanagementsysteme, Risikomanagement,
Systeme zur Überwachung nach dem Inverkehrbringen, klinische Prüfungen, die klinische
Bewertung oder die klinische Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen beziehen 9
Tabelle ZA.2 — Anwendbare Normen, um die Konformitätsvermutung wie in diesem Anhang ZA
beschrieben zu begründen 10
Tabelle 1 — Verfahrensbezogene Abkürzungen 21
Tabelle 2 — Empfohlene Extraktionsbedingungen 31
Tabelle 3 — Prüfverfahren zur Ermittlung der Werkstoffzusammensetzung von Werkstoffen für
Medizinprodukte 37
Tabelle 4 — Prüfverfahren für extrahierbare Substanzen und herauslösbare Substanzen 39
Tabelle 5 — Mögliche Prüfverfahren für die Bewertung der strukturellen Zusammensetzung von
Werkstoffen für Medizinprodukte 41
Tabelle D.1 — Parameter von Lösemitteln, die häufig zur Extraktion von
Polymer-Medizinprodukten/-Werkstoffen verwendet werden 60
Tabelle D.2 — Mögliche Kombinationen aus Lösemittel/Anti-Lösemittel für allgemein
gebräuchliche Polymere 62
Tabelle D.3 — Mögliche Ersatz-Extraktionsträgersubstanzen für die Korrelation der chemischen
Prüfungen mit biologischen Prüfungen 72

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 wie in Abschnitt 2 der ISO- 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, Schwe-

DIN EN ISO 10993-18:2023-11
EN ISO 10993-18:2020 + A1:2023 (D)

den, 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.

A1 Europäisches Vorwort der Änderung 1 **A1**

A1 Dieses Dokument (EN ISO 10993-18:2020/A1:2023) 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 Januar 2024, und etwaige entgegenstehende nationale Normen müssen bis Januar 2024 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 wurde im Rahmen eines Normungsauftrages erarbeitet, den die Europäische Kommission und die Europäische Freihandelsassoziation CEN erteilt haben, und unterstützt grundlegende Anforderungen der EU-Richtlinie(n) / Verordnung(en).

Zum Zusammenhang mit EU-Richtlinie(n) / Verordnung(en) siehe informativen Anhang ZA, der Bestandteil dieses Dokuments ist.

Rückmeldungen oder Fragen zu diesem Dokument sollten an das jeweilige nationale Normungsinstitut des Anwenders gerichtet werden. Eine vollständige Liste dieser Institute ist auf den Internetseiten von CEN abrufbar.

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/Amd 1:2022 wurde von CEN als EN ISO 10993-18:2020/A1:2023 ohne irgendeine Abänderung genehmigt. **A1**

Anhang ZA (informativ)

A1 Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen der abzudeckenden Verordnung (EU) 2017/745 **A1**

A1 Diese Europäische Norm wurde im Rahmen des von der Europäischen Kommission erteilten Normungsauftrages M/575 erarbeitet, um ein freiwilliges Mittel zur Erfüllung der grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen der Verordnung (EU) 2017/745 vom 5. April 2017 über Medizinprodukte [Abl. L 117] und der System- bzw. Prozessanforderungen, einschließlich derjenigen, die sich auf Qualitätsmanagementsysteme, Risikomanagement, Systeme zur Überwachung nach dem Inverkehrbringen, klinische Prüfungen, die klinische Bewertung oder die klinische Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen beziehen, 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 ZA.1 aufgeführten normativen Abschnitten dieser Norm sowie die Anwendung der Normausgabe, auf die in Tabelle ZA.2 normativ verwiesen wird, innerhalb der Grenzen des Anwendungsbereiches dieser Norm zur Vermutung der Konformität mit den entsprechenden grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen dieser Verordnung und der zugehörigen EFTA-Vorschriften.

Sofern eine Definition in dieser Norm von einer Definition desselben Begriffs in der Verordnung (EU) 2017/745 abweicht, müssen die Unterschiede im vorliegenden Anhang Z angegeben werden. Wird diese Norm zur Unterstützung der in der Verordnung (EU) 2017/745 festgelegten Anforderungen verwendet, haben die Definitionen in der vorgenannten Verordnung Vorrang.

Handelt es sich bei der Europäischen Norm um eine Übernahme einer Internationalen Norm, kann der Anwendungsbereich dieser Norm vom Anwendungsbereich der Europäischen Verordnung, die sie unterstützt, abweichen. Da der Anwendungsbereich der anwendbaren regulatorischen Anforderungen von Land zu Land und von Region zu Region unterschiedlich ist, kann die Norm die europäischen regulatorischen Anforderungen nur in dem Umfang des Anwendungsbereichs der Verordnung (EU) 2017/745 über Medizinprodukte unterstützen.

ANMERKUNG 1 Wenn in einem Abschnitt dieser Norm auf den Risikomanagement-Prozess Bezug genommen wird, muss der Risikomanagement-Prozess in Übereinstimmung mit der Verordnung (EU) 2017/745 stehen. Dies bedeutet, dass, gemäß dem Wortlaut der entsprechenden grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderung, Risiken „so weit wie möglich verringert“, „auf das niedrigstmögliche Maß verringert“, „so weit wie möglich und angemessen verringert“, „beseitigt oder so weit wie möglich verringert“, „eliminiert oder so weit wie möglich verringert“ „beseitigt oder so weit wie möglich 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 Richtlinie stehen.

ANMERKUNG 3 Wenn eine grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderung nicht in der Tabelle ZA.1 erscheint, bedeutet dies, dass sie nicht in dieser Europäischen Norm abgedeckt ist.

Tabelle ZA.1 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und Anhang I der Verordnung (EU) 2017/745 [Abl. L 117] und zu System- bzw. Prozessanforderungen, einschließlich derjenigen, die sich auf Qualitätsmanagementsysteme, Risikomanagement, Systeme zur Überwachung nach dem Inverkehrbringen, klinische Prüfungen, die klinische Bewertung oder die klinische Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen beziehen

Grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderungen der Verordnung (EU) 2017/745	Abschnitt(e)/ Unterabschnitt(e) dieser EN	Erläuterungen/Anmerkungen
10.1 a), b) und h)	5 und 6	<p>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.</p> <p>Für 10.1 b), ADME (Absorption, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung) werden nicht abgedeckt.</p> <p>Für 10.1 h), physikalische Spezifikationen werden nicht abgedeckt.</p>
10.2	5 und 6	<p>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.</p>
10.4.1 (Erster Absatz, erster Satz)	5 und 6	<p>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. Partikel und Abrieb sind nicht abgedeckt.</p>

Tabelle ZA.2 — Anwendbare Normen, um die Konformitätsvermutung wie in diesem Anhang ZA beschrieben zu begründen

Spalte 1 Verweisung in Abschnitt 2	Spalte 2 Ausgabe der Internationalen Norm	Spalte 3 Titel	Spalte 4 Ausgabe der entsprechenden Europäischen Norm
ISO 10993-1	ISO 10993-1:2018	<i>Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and testing within a risk management process</i>	EN ISO 10993-1:2020
ISO 10993-17	ISO 10993-17:2002	<i>Biological evaluation of medical devices — Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances</i>	EN ISO 10993-17:2009
ISO 14971	ISO 14971:2019	<i>Medical devices — Application of risk management to medical devices</i>	EN ISO 14971:2019 EN ISO 14971:2019 + A11:2021

Auf die in Spalte 1 von Tabelle ZA.2 aufgeführten Dokumente wird in diesem Dokument teilweise oder als Ganzes normativ verwiesen, d. h. sie sind für die Anwendung dieses Dokuments erforderlich. Das Erreichen der Konformitätsvermutung setzt die Anwendung der in Spalte 4 aufgeführten Normausgaben voraus oder, falls keine Europäische Norm existiert, der in Spalte 2 von Tabelle ZA.2 aufgeführten Ausgabe der Internationalen Norm.

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. 

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).

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).

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.

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).

DIN EN ISO 10993-18:2023-11
EN ISO 10993-18:2020 + A1:2023 (D)

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 zu finden.

A1 Vorwort der Änderung 1 **A1**

A1 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 Directives, 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 Directives, Teil 2, erarbeitet (siehe 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).

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.

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

Dieses Dokument wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 194, *Biological and clinical evaluation of medical devices*, in Zusammenarbeit mit dem Europäischen Komitee für Normung (CEN), Technisches Komitee CEN/TC 206, *Biologische und klinische Beurteilung von Medizinprodukten*, in Übereinstimmung mit der Vereinbarung zur technischen Zusammenarbeit zwischen ISO und CEN (Wiener Vereinbarung) erarbeitet.

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 zu finden. **A1**

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 Trägersubstanzen 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 ^a	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)
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)

Tabelle 1 (*fortgesetzt*)

Abkürzung	Analyseverfahren
XPS	Röntgenphotoelektronenspektroskopie (en: X-ray photoelectron spectroscopy)
XRF	Röntgenfluoreszenz (en: X-ray fluorescence)
^a 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 Bild 2 bis Bild 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 Gebrauchs 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.

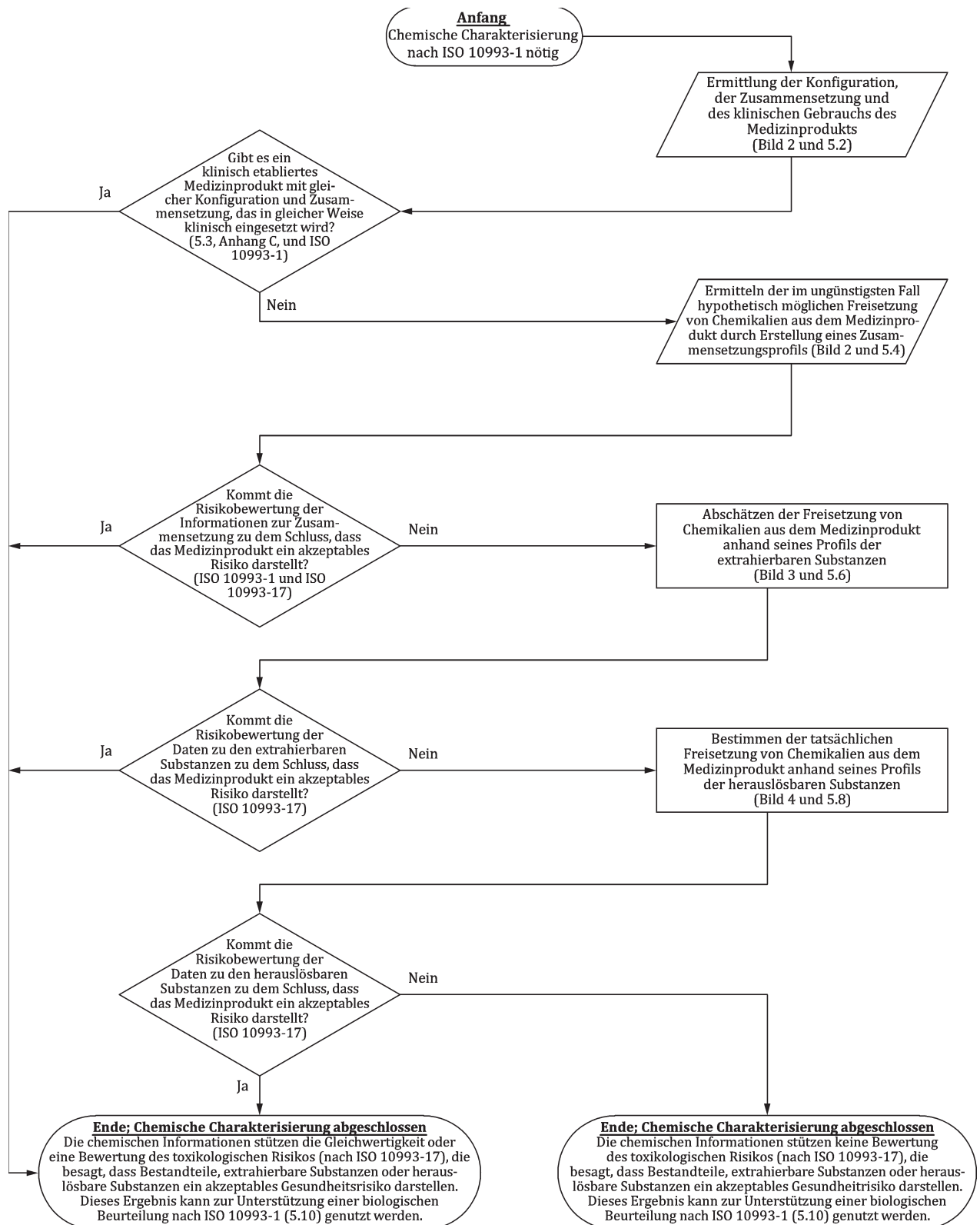
Die Flussdiagramme zeigen die folgenden Arten von Prozessschritten: Start/Stopp, Entscheidungspunkte, Informationserfassung und -bewertung und analytische Prüfungen. Jede Schritart wird durch eine bestimmte geometrische Form dargestellt. Start/Stopp-Schritte werden als Oval, Entscheidungsschritte als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