

**DIN EN ISO 10993-6**

ICS 11.100.20

Ersatz für  
DIN EN ISO 10993-6:2007-08  
Siehe jedoch Beginn der  
Gültigkeit

**Biologische Beurteilung von Medizinprodukten –  
Teil 6: Prüfungen auf lokale Effekte nach Implantationen  
(ISO 10993-6:2007);  
Deutsche Fassung EN ISO 10993-6:2009**

Biological evaluation of medical devices –  
Part 6: Tests for local effects after implantation (ISO 10993-6:2007);  
German version EN ISO 10993-6:2009

Évaluation biologique des dispositifs médicaux –  
Partie 6: Essais concernant les effets locaux après implantation (ISO 10993-6:2007);  
Version allemande EN ISO 10993-6:2009

Gesamtumfang 31 Seiten

Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO) im DIN

## **Beginn der Gültigkeit**

Diese Norm gilt ab 2009-08-01.

Daneben darf DIN EN ISO 10993-6:2007-08 noch bis 2010-03-21 angewendet werden

## **Nationales Vorwort**

Dieses Dokument (EN ISO 10993-6:2009) wurde vom ISO/TC 194 „Biological evaluation of medical devices“ in Zusammenarbeit mit dem CEN/TC 206 „Biologische Beurteilung von Medizinprodukten“ erarbeitet, dessen Sekretariat vom NEN (Niederlande) gehalten wird.

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

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

ISO 10993 besteht unter dem allgemeinen Titel „Biologische Beurteilung von Medizinprodukten“ aus folgenden Teilen:

- *Teil 1: Beurteilung und Prüfungen im Rahmen eines Risikomanagementsystems*
- *Teil 2: Tierschutzbestimmungen*
- *Teil 3: Prüfungen auf Genotoxizität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität*
- *Teil 4: Auswahl von Prüfungen zur Wechselwirkung mit Blut*
- *Teil 5: Prüfungen auf in-vitro-Zytotoxizität*
- *Teil 6: Prüfungen auf lokale Effekte nach Implantation*
- *Teil 7: Ethylenoxid-Sterilisationsrückstände*
- *Teil 9: Rahmen zur Identifizierung und Quantifizierung von möglichen Abbauprodukten*
- *Teil 10: Prüfungen auf Irritation und Allergien vom verzögerten Typ*
- *Teil 11: Prüfungen auf systemische Toxizität*
- *Teil 12: Probenvorbereitung und Referenzmaterialien*
- *Teil 13: Qualitativer und quantitativer Nachweis von Abbauprodukten in Medizinprodukten aus Polymeren*
- *Teil 14: Qualitativer und quantitativer Nachweis von keramischen Abbauprodukten*
- *Teil 15: Qualitativer und quantitativer Nachweis von Abbauprodukten aus Metallen und Legierungen*
- *Teil 16: Entwurf und Auslegung toxikokinetischer Untersuchungen hinsichtlich Abbauprodukten und Extrakten*
- *Teil 17: Nachweis zulässiger Grenzwerte für herauslösbare Bestandteile*

- Teil 18: Chemische Charakterisierung von Werkstoffen
- Teil 19: Physikalisch/chemische, mechanische und morphologische Charakterisierung [Technische Spezifikation]
- Teil 20: Prinzipien und Verfahren für die Immuntoxikologische Prüfung von Medizinprodukten [Technische Spezifikation]

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

|              |       |                     |
|--------------|-------|---------------------|
| ISO 10993-1  | siehe | DIN EN ISO 10993-1  |
| ISO 10993-2  | siehe | DIN EN ISO 10993-2  |
| ISO 10993-11 | siehe | DIN EN ISO 10993-11 |
| ISO 10993-12 | siehe | DIN EN ISO 10993-12 |
| ISO 10993-16 | siehe | DIN EN ISO 10993-16 |

## Änderungen

Gegenüber DIN EN ISO 10993-6:2007-08 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

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

## Frühere Ausgaben

DIN EN 30993-6:1994-12  
DIN EN ISO 10993-6:2007-08

## Nationaler Anhang NA (informativ)

### Literaturhinweise

DIN EN ISO 10993-1:2003-1, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 1: Beurteilung und Prüfungen*

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

DIN EN ISO 10993-11, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 11: Prüfungen auf systemische Toxizität*

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

DIN EN ISO 10993-16, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 16: Entwurf und Auslegung toxikokinetischer Untersuchungen hinsichtlich Abbauprodukten und Extrakten*

— Leerseite —

Deutsche Fassung

Biologische Beurteilung von Medizinprodukten —  
Teil 6: Prüfung auf lokale Effekte nach Implantation  
(ISO 10993-6:2007)

Biological evaluation of medical devices —  
Part 6: Tests for local effects after implantation  
(ISO 10993-6:2007)

Évaluation biologique des dispositifs médicaux —  
Partie 6: Essais concernant les effets locaux après  
implantation  
(ISO 10993-6:2007)

Diese Europäische Norm wurde vom CEN am 28. April 2009 angenommen.

Die CEN-Mitglieder sind gehalten, die CEN/CENELEC-Geschäftsordnung zu erfüllen, in der die Bedingungen festgelegt sind, unter denen dieser Europäischen Norm ohne jede Änderung der Status einer nationalen Norm zu geben ist. Auf dem letzten Stand befindliche Listen dieser nationalen Normen mit ihren bibliographischen Angaben sind beim Management-Zentrum des CEN oder bei jedem CEN-Mitglied auf Anfrage erhältlich.

Diese Europäische Norm besteht in drei offiziellen Fassungen (Deutsch, Englisch, Französisch). Eine Fassung in einer anderen Sprache, die von einem CEN-Mitglied in eigener Verantwortung durch Übersetzung in seine Landessprache gemacht und dem Management-Zentrum mitgeteilt worden ist, hat den gleichen Status wie die offiziellen Fassungen.

CEN-Mitglieder sind die nationalen Normungsinstitute von Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, den Niederlanden, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, der Schweiz, der Slowakei, Slowenien, Spanien, der Tschechischen Republik, Ungarn, dem Vereinigten Königreich und Zypern.



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

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

# Inhalt

Seite

|                                                                                                                                                     |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Vorwort</b>                                                                                                                                      | <b>4</b>  |
| <b>1 Anwendungsbereich</b>                                                                                                                          | <b>5</b>  |
| <b>2 Normative Verweisungen</b>                                                                                                                     | <b>5</b>  |
| <b>3 Begriffe</b>                                                                                                                                   | <b>6</b>  |
| <b>4 Allgemeine Festlegungen zu Prüfverfahren bei Implantationen</b>                                                                                | <b>6</b>  |
| 4.1 Allgemeines                                                                                                                                     | 6         |
| 4.2 Probenherstellung für die Implantation                                                                                                          | 6         |
| <b>5 Prüfverfahren, allgemeine Gesichtspunkte</b>                                                                                                   | <b>7</b>  |
| 5.1 Gewebe und Implantationsort                                                                                                                     | 7         |
| 5.2 Versuchstiere                                                                                                                                   | 8         |
| 5.3 Prüfzeiträume                                                                                                                                   | 8         |
| 5.4 Chirurgie und Prüfbedingungen                                                                                                                   | 10        |
| 5.5 Beurteilung                                                                                                                                     | 10        |
| 5.5.1 Allgemeines                                                                                                                                   | 10        |
| 5.5.2 Makroskopische Beurteilung                                                                                                                    | 11        |
| 5.5.3 Entnahme des Implantats und Sammeln einer Gewebeprobe                                                                                         | 11        |
| 5.5.4 Mikroskopische Beurteilung                                                                                                                    | 12        |
| 5.5.5 Beurteilung von Reaktionen                                                                                                                    | 12        |
| <b>6 Prüfbericht</b>                                                                                                                                | <b>13</b> |
| <b>Anhang A (informativ) Allgemeine Überlegungen zu Implantationszeiträumen und Gewebsreaktionen auf abbaufähige bzw. resorbierbare Materialien</b> | <b>14</b> |
| <b>Anhang B (normativ) Prüfverfahren für die Implantation in subkutanem Gewebe</b>                                                                  | <b>15</b> |
| B.1 Anwendungsbereich                                                                                                                               | 15        |
| B.2 Kurzbeschreibung                                                                                                                                | 15        |
| B.3 Prüfkörper                                                                                                                                      | 15        |
| B.4 Versuchstiere und Implantationsstellen                                                                                                          | 15        |
| B.5 Implantationsverfahren                                                                                                                          | 16        |
| B.5.1 Implantation entlang der dorsalen Mittellinie                                                                                                 | 16        |
| B.5.2 Implantation im Nacken                                                                                                                        | 16        |
| B.6 Implantationszeitraum                                                                                                                           | 16        |
| B.7 Beurteilung der biologischen Reaktion                                                                                                           | 16        |
| B.8 Form des Prüfberichts                                                                                                                           | 16        |
| <b>Anhang C (normativ) Prüfverfahren für die Implantation in den Muskel</b>                                                                         | <b>17</b> |
| C.1 Anwendungsbereich                                                                                                                               | 17        |
| C.2 Kurzbeschreibung                                                                                                                                | 17        |
| C.3 Prüfkörper                                                                                                                                      | 17        |
| C.4 Versuchstiere und Implantationsstellen                                                                                                          | 17        |
| C.5 Implantationsverfahren                                                                                                                          | 18        |
| C.6 Implantationszeitraum                                                                                                                           | 18        |
| C.7 Beurteilung der biologischen Reaktion                                                                                                           | 18        |
| C.8 Form des Prüfberichts                                                                                                                           | 18        |
| <b>Anhang D (normativ) Prüfverfahren für die Implantation in den Knochen</b>                                                                        | <b>19</b> |
| D.1 Anwendungsbereich                                                                                                                               | 19        |
| D.2 Kurzbeschreibung                                                                                                                                | 19        |
| D.3 Prüfkörper                                                                                                                                      | 19        |
| D.3.1 Allgemeines                                                                                                                                   | 19        |
| D.3.2 Form der Implantatprüfkörper                                                                                                                  | 19        |
| D.3.3 Größe der Prüfkörper                                                                                                                          | 19        |
| D.4 Versuchstiere und Implantationsstellen                                                                                                          | 20        |
| D.4.1 Versuchstiere                                                                                                                                 | 20        |
| D.4.2 Implantationsstellen                                                                                                                          | 20        |
| D.5 Implantationsverfahren                                                                                                                          | 20        |

|                                                                                                                                                                                         |                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----|
| D.6                                                                                                                                                                                     | Implantationszeitraum .....                 | 21 |
| D.7                                                                                                                                                                                     | Beurteilung der biologischen Reaktion ..... | 21 |
| D.8                                                                                                                                                                                     | Form des Prüfberichts .....                 | 21 |
| Anhang E (informativ) Beispiele für die Beurteilung lokaler biologischer Effekte nach Implantation ....                                                                                 |                                             | 22 |
| Anhang ZA (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der EG-Richtlinie 93/42/EWG über Medizinprodukte.....                         |                                             | 24 |
| Anhang ZB (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der EG-Richtlinie 90/385/EWG über aktive implantierbare Medizinprodukte ..... |                                             | 25 |
| Literaturhinweise .....                                                                                                                                                                 |                                             | 26 |

## Tabellen

|                                                                                                                                             |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabelle 1 — Auswahl von Prüfzeiträumen bei Langzeit-Implantation .....                                                                      | 9  |
| Tabelle E.1 — Beispiele eines histologischen Punktbewertungssystems — Zelltyp/Reaktion .....                                                | 22 |
| Tabelle E.2 — Beispiele eines histologischen Punktbewertungssystems — Reaktion.....                                                         | 22 |
| Tabelle E.3 — Beispiel eines halbquantitativen Punktbewertungssystems .....                                                                 | 23 |
| Tabelle ZA.1 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG .....                            | 24 |
| Tabelle ZB.1 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und der Richtlinie 90/385/EWG über aktive implantierbare Medizinprodukte..... | 25 |

## **Vorwort**

Der Text der ISO 10993-6:2007 wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 194 „Biological evaluation of medical devices“ erarbeitet und als EN ISO 10993-6:2009 vom Technischen Komitee CEN/TC 206 „Biologische Beurteilung von Medizinprodukten“ übernommen, dessen Sekretariat vom NEN gehalten wird.

Diese Europäische Norm muss den Status einer nationalen Norm erhalten, entweder durch Veröffentlichung eines identischen Textes oder durch Anerkennung bis November 2009, und etwaige entgegenstehende nationale Normen müssen bis März 2010 zurückgezogen werden.

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

Dieses Dokument ersetzt EN ISO 10993-6:2007.

Dieses Dokument wurde unter einem Mandat erarbeitet, das die Europäische Kommission und die Europäische Freihandelszone dem CEN erteilt haben, und unterstützt grundlegende Anforderungen der EG-Richtlinien 93/42/EWG über Medizinprodukte und 90/385/EWG über aktive implantierbare Medizinprodukte.

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

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

### **Anerkennungsnotiz**

Der Text von ISO 10993-6:2007 wurde vom CEN als EN ISO 10993-6:2009 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

## 1 Anwendungsbereich

Dieser Teil von ISO 10993 legt Prüfverfahren fest zur Beurteilung der lokalen Effekte nach der Implantation von Biomaterialien, die zur Verwendung in Medizinprodukten vorgesehen sind.

Dieser Teil von ISO 10993 gilt für Werkstoffe, die

- fest und nicht biologisch abbaufähig;
- abbaufähig und/oder resorbierbar; und
- nicht im festen Zustand sind, wie poröse Werkstoffe, sowie Flüssigkeiten, Pasten und suspendierte Partikel.

Der Prüfkörper wird in eine Stelle und Tierart implantiert, die geeignet ist, die biologische Sicherheit des Werkstoffes zu beurteilen. Diese Implantationsprüfungen sind nicht dazu vorgesehen, die Leistung des Prüfkörpers im Sinne der mechanischen oder funktionellen Belastbarkeit zu ermitteln. Dieser Teil von ISO 10993 kann auch für Medizinprodukte gelten, die dazu vorgesehen sind, bei klinischen Indikationen lokal angewendet zu werden, bei denen die Oberfläche oder Auskleidung einer Körperhöhle geöffnet worden sein kann, um die Reaktionen des lokalen Gewebes zu beurteilen.

Die lokalen Effekte werden durch einen Vergleich der durch einen Prüfkörper hervorgerufenen Gewebsreaktion mit der durch in Medizinprodukten verwendete Kontrollwerkstoffe hervorgerufenen Gewebsreaktion beurteilt, deren klinische Vertretbarkeit und deren Merkmale der Bioverträglichkeit festgestellt worden sind. Das Ziel der Prüfverfahren ist die Charakterisierung der Vorgeschichte und des Verlaufs der Gewebsreaktion nach Implantation eines Medizinproduktes bzw. Biomaterials, einschließlich der endgültigen Aufnahme oder der Resorption bzw. des Abbaus des Werkstoffs. Insbesondere bei abbaufähigen bzw. resorbierbaren Werkstoffen sollten die Abbaumerkmale des Werkstoffs und die sich daraus ergebende Gewebsreaktion ermittelt werden.

Dieser Teil von ISO 10993 behandelt nicht die systemische Toxizität, die Karzinogenität, die Teratogenität oder die Mutagenität. Die für die Beurteilung der lokalen biologischen Effekte vorgesehenen Langzeitimplantationsstudien können jedoch einen Einblick in einige dieser Eigenschaften vermitteln. Mithilfe von Implantationen durchgeführte Untersuchungen zur systemischen Toxizität können den Anforderungen dieses Teils von ISO 10993 entsprechen.

## 2 Normative Verweisungen

Die folgenden zitierten Dokumente sind für die Anwendung dieses Dokuments erforderlich. Bei datierten Verweisungen gilt nur die in Bezug genommene Ausgabe. Bei undatierten Verweisungen gilt die letzte Ausgabe des in Bezug genommenen Dokuments (einschließlich aller Änderungen).

ISO 10993-1:2003, *Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and testing*

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

ISO 10993-11, *Biological evaluation of medical devices — Part 11: Tests for systemic toxicity*

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

ISO 10993-16, *Biological evaluation of medical devices — Part 16: Toxicokinetic study design for degradation products and leachables*

### 3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die Begriffe nach ISO 10993-1, ISO 10993-2, ISO 10993-12 und ISO 10993-16 und die folgenden Begriffe.

#### 3.1

##### **Abbau**

Zersetzung oder Abbau eines Werkstoffs

[ISO 10993-9:1999, Begriff 3.1]

#### 3.2

##### **Abbauprodukt**

Produkt eines Werkstoffs, das durch chemischen Abbau oder Zersetzung des Werkstoffs erzeugt wird

[ISO 10993-16:1997, Begriff 3.1]

#### 3.3

##### **Biomaterial**

Werkstoff, der als Schnittstelle mit biologischen Systemen vorgesehen ist, um ein beliebiges Gewebe, Organ oder die Funktion des Körpers zu bewerten, zu behandeln, zu vergrößern oder auszutauschen

[Entnommen aus European Society Biomaterials Conference II]

### 4 Allgemeine Festlegungen zu Prüfverfahren bei Implantationen

#### 4.1 Allgemeines

Es ist wichtig, dass die Untersuchung ausreichend detailliert geplant wird, sodass alle relevanten Informationen aus der Verwendung jedes Versuchstieres und jeder Untersuchung erhalten werden können (siehe ISO 10993-2, ISO 10993-11 und ISO 10993-16).

Alle Tierversuche müssen in einer durch eine national anerkannte Organisation genehmigten Einrichtung und nach allen entsprechenden Vorschriften über den Tierschutz bei Laboratoriumstieren erfolgen. Diese Untersuchungen müssen nach der Guten Laboratoriumspraxis oder anderen anerkannten Qualitätssicherungssystemen durchgeführt werden und den Anforderungen von ISO 10993-2 entsprechen.

Die Festlegungen in diesem Abschnitt gelten für die in Anhang B, C und D beschriebenen Prüfverfahren.

#### 4.2 Probenherstellung für die Implantation

Die Herstellung der Untersuchungsprobe und des Referenz- oder Kontrollwerkstoffs muss ISO 10993-12 entsprechen. Größe und Form des Implantats müssen begründet und dokumentiert werden. Prüfkörper für unterschiedliche Implantatorte werden in den Anhängen B, C und D beschrieben. Physikalische Eigenschaften (wie Form, Dichte, Härte, Oberfläche) können die Art der Gewebsreaktion auf den zu prüfenden Werkstoff beeinflussen und müssen aufgezeichnet werden und sind bei der Charakterisierung der Reaktion zu berücksichtigen.

Jedes Implantat muss nach dem für das Endprodukt geplanten Verfahren hergestellt, bearbeitet, von Verunreinigungen gereinigt und sterilisiert werden, und dieses ist in der Versuchsdokumentation entsprechend nachzuweisen. Nach abgeschlossener Probenherstellung und -sterilisation müssen die Implantatprüfkörper aseptisch und so behandelt werden, dass sie vor oder während der Implantation nicht auf irgendeine Weise beschädigt oder verunreinigt werden können.

Bei Werkstoffen, die als Gerüst für mit Geweben hergestellte Medizinprodukte verwendet werden, kann es geeignet sein, nicht das endgültig hergestellte Zellen enthaltende Produkt zu verwenden, da die Immunreaktion des Labortiers auf die Zellbestandteile solcher Produkte und die Reaktion der Zellen auf das Tier die sich ergebende lokale Gewebsreaktion beeinflussen kann.