

DIN EN ISO 10993-7



ICS 11.100.20

Ersatz für
DIN EN ISO 10993-7:2009-02 und
DIN EN ISO 10993-7
Berichtigung 1:2011-06

**Biologische Beurteilung von Medizinprodukten –
Teil 7: Ethylenoxid-Sterilisationsrückstände (ISO 10993-7:2008 +
Cor 1:2009 + Amd 1:2019);
Deutsche Fassung EN ISO 10993-7:2008 + AC:2009 + A1:2022**

Biological evaluation of medical devices –
Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals (ISO 10993-7:2008 + Cor 1:2009 +
Amd 1:2019);
German version EN ISO 10993-7:2008 + AC:2009 + A1:2022

Évaluation biologique des dispositifs médicaux –
Partie 7: Résidus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène (ISO 10993-7:2008 + Cor 1:2009 +
Amd 1:2019);
Version allemande EN ISO 10993-7:2008 + AC:2009 + A1:2022

Gesamtumfang 112 Seiten

DIN-Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO)
DIN-Normenausschuss Medizin (NAMed)

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (EN ISO 10993-7:2008 + AC:2009 + A1:2022) 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 (Deutschland) gehalten wird.

Das zuständige deutsche Normungsgremium ist der Arbeitsausschuss NA 027-02-12 AA „Biologische Beurteilung von Medizinprodukten“ im DIN-Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO). Der NA 063-04-10 AA „Sterilisation und Aufbereitung von Medizinprodukten“ im DIN-Normenausschuss Medizin (NAMed) ist Mitträger.

Dieses Dokument enthält die Berichtigung EN ISO 10993-7:2008/AC:2009.

Anfang und Ende der durch die Berichtigung eingefügten oder geänderten Texte sind jeweils durch Änderungsmarken   angegeben.

Dieses Dokument enthält die Änderung 1, angenommen von CEN am 2019-11-05.

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

Dieses Dokument enthält neben den gesetzlichen Einheiten auch die Einheit Inch/in, die in Deutschland nicht zugelassen ist. Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die Anwendung dieser Einheit im nationalen amtlichen und geschäftlichen Verkehr auf Grund des Gesetzes über Einheiten im Messwesen und die Zeitbestimmung (EinhZeitG) nicht zulässig ist. Die Angabe dieser Einheit dient lediglich als Hilfe im amtlichen und geschäftlichen Verkehr (z. B. bei Einfuhr und Ausfuhr) mit solchen Staaten, die diese Einheit anwenden.

Umrechnung:

Nicht zugelassene Einheit	Zugelassene Einheit	Umrechnung
in (inch)	mm	1 inch = 25,4 mm

Für die in diesem Dokument zitierten Dokumente wird im Folgenden auf die entsprechenden deutschen Dokumente hingewiesen:

ISO 10993-1:2018	siehe	DIN EN ISO 10993-1:2021-05
ISO 10993-3	siehe	DIN EN ISO 10993-3
ISO 10993-10	siehe	DIN EN ISO 10993-10
ISO 10993-12	siehe	DIN EN ISO 10993-12
ISO 10993-17:2002	siehe	DIN EN ISO 10993-17:2009-08
ISO 11135:2014	siehe	DIN EN ISO 11135:2014-10

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 10993-7:2009-02 und DIN EN ISO 10993-7 Berichtigung 1:2011-06 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

- a) Aktualisierung der normativen Verweisungen;
- b) Überarbeitung von Abschnitt 4;
- c) Überarbeitung von Anhang B und Anhang C;
- d) Aktualisierung der Literaturhinweise;
- e) redaktionelle Überarbeitung der Norm;
- f) Übersetzungskorrekturen in folgenden Abschnitten der Deutschen Fassung von EN ISO 10993-7:2008:
 - 1) Hinzufügen von „oder bis zur Entnahme der Testproben, die sofort eingefroren werden“ im dritten Satz des zweiten Absatzes in 4.4.3.1;
 - 2) Änderung des zweiten Satzes des siebten Absatzes in Abschnitt C.1 zu: „Die Simulierung des Produktgebrauchs sollte unter der Annahme erfolgen, dass das Produkt in die strengste für die Expositionsdauer wahrscheinliche Kategorie eingestuft wird, und sollte sowohl exponierte(s) Gewebe als auch die während der Exposition herrschende Temperatur berücksichtigen.“;
 - 3) Hinzufügen von „kurzzeitigem“ im zweiten Absatz in G.4.2.1;
 - 4) Änderung von „IV-Injektionen“ zu „SC-Injektionen“ im ersten Satz des vierten Absatzes in G.4.2.1.

Frühere Ausgaben

DIN EN ISO 10993-7: 1995-11, 2009-02

DIN EN ISO 10993-7 Berichtigung 1:2011-06

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

DIN EN ISO 10993-1:2021-05, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 1: Beurteilung und Prüfungen im Rahmen eines Risikomanagementsystems (ISO 10993-1:2018, einschließlich korrigierte Fassung 2018-10); Deutsche Fassung EN ISO 10993-1:2020*

DIN EN ISO 10993-3, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 3: Prüfungen auf Gentoxizität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität*

DIN EN ISO 10993-10, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 10: Prüfungen auf Irritation und Hautsensibilisierung*

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

DIN EN ISO 10993-17:2009-08, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 17: Nachweis zulässiger Grenzwerte für herauslösbare Bestandteile (ISO 10993-17:2002); Deutsche Fassung EN ISO 10993-17:2009*

DIN EN ISO 11135:2014-10, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Ethylenoxid — Anforderungen an die Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung eines Sterilisationsverfahrens für Medizinprodukte (ISO 11135:2014); Deutsche Fassung EN ISO 11135:2014*

Deutsche Fassung

**Biologische Beurteilung von Medizinprodukten —
Teil 7: Ethylenoxid-Sterilisationsrückstände
(ISO 10993-7:2008 + Cor 1:2009 + Amd 1:2019)**

Biological evaluation of medical devices —
Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals
(ISO 10993-7:2008 + Cor 1:2009 + Amd 1:2019)

Évaluation biologique des dispositifs médicaux —
Partie 7: Résidus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène
(ISO 10993-7:2008 + Cor 1: 2009 + Amd 1:2019)

Diese Europäische Norm wurde vom CEN am 23. September 2008 angenommen. Die Berichtigung tritt am 15. November 2009 zur Einarbeitung in die drei offiziellen Sprachfassungen der EN in Kraft.

Die Änderung A1 modifiziert die Europäische Norm EN ISO 10993-7:2008, welche vom CEN am 5. November 2019 angenommen wurde.

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 CEN-CENELEC-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
AC Vorwort vom AC AC	5
A1 Europäisches Vorwort der Änderung 1 A1	6
A1 Vorwort der Änderung 1 A1	7
1 Anwendungsbereich.....	9
2 Normative Verweisungen.....	9
3 Begriffe.....	9
4 Anforderungen.....	10
4.1 Allgemeines.....	10
4.2 Einteilung der Produkte in Kategorien.....	10
4.3 Zulässige Grenzwerte.....	11
4.3.1 Allgemeines.....	11
4.3.2 Produkte mit Langzeitkontakt.....	11
4.3.3 Produkte mit längerem Kontakt.....	11
4.3.4 Produkte mit kurzzeitigem Kontakt.....	12
4.3.5 Tolerierbare Kontaktdosen bei Produkten mit Kontakt zu Körperoberflächen und Implantaten.....	12
4.3.6 Sonderfälle.....	12
4.4 Bestimmung von Restgehalten an EO und ECH.....	13
4.4.1 Allgemeines.....	13
4.4.2 Bestimmung des Rückstandes.....	14
4.4.3 Probenahme von Produkten und „Blindprobe“.....	14
4.4.4 Verhältnisse von Probe/Extraktionsmittel.....	15
4.4.5 Extraktionsdauer und Extraktionsbedingungen.....	15
4.4.6 Produktextraktion.....	16
4.4.7 Analyse und Interpretation der Daten.....	18
5 Freigabe von Produkten.....	19
5.1 Allgemeines.....	19
5.2 Produktfreigabe ohne Dissipationskurvendaten.....	20
5.3 Produktfreigabe unter Verwendung von Dissipationskurven der Rückstände.....	20
Anhang A (normativ) Auswertung von Gaschromatogrammen.....	22
A.1 Allgemeines.....	22
A.2 Hintergrund.....	22
A.3 Symbole.....	22
A.4 Mindestanforderungen.....	23
A.5 Nulllinie des Gaschromatogramms.....	24
A.6 Hilfsmittel.....	24
Anhang B (informativ) Gaschromatographische Bestimmung von EO und ECH.....	26
B.1 Chromatographische Verfahren.....	26
B.2 Kriterien für die Validierung von gaschromatographischen Verfahren.....	26
Anhang C (informativ) Flussdiagramm und Anleitung für die Anwendung dieses Teils der ISO 10993-Normenreihe zur Bestimmung von EO- und ECH-Rückständen in Medizinprodukten.....	30

C.1	Hintergrund.....	30
C.2	Anleitung	31
C.3	Extraktionsverfahren durch simulierte Anwendung.....	34
Anhang D (informativ) Faktoren, die den Restgehalt im Produkt beeinflussen.....		39
D.1	Parameter des Sterilisationsverfahrens.....	39
D.2	Überwachung der Variablen	40
Anhang E (informativ) Extraktionsbedingungen für die Bestimmung von Rest-EO		41
Anhang F (informativ) Begründung für die Vorkehrungen in diesem Teil von ISO 10993		42
F.1	Allgemeines	42
F.2	Begründung für Sonderfälle	42
F.3	Begründung für 4.4	45
Anhang G (informativ) Festlegung der zulässigen Grenzwerte für EO		47
G.1	Allgemeines	47
G.2	Einleitung	47
G.3	Verfahren.....	48
G.4	TI-Werte für EO für nicht karzinogene Endpunkte.....	49
G.5	TI-Werte für EO für Karzinogenität	59
G.6	Berechnung der tolerierbaren Exposition (TE)	62
G.7	Berechnung von zulässigen Grenzwerten	65
G.8	Berechnung von Produktgrenzwerten.....	65
Anhang H (informativ) Festlegung der zulässigen Grenzwerte für ECH		67
H.1	Allgemeines	67
H.2	Einleitung	67
H.3	Verfahren.....	67
H.4	TI-Werte für ECH für nicht karzinogene Endpunkte	68
H.5	Berechnung der tolerierbaren Kontaktdosis (TCL)	75
Anhang I (informativ) Festlegung der zulässigen Grenzwerte für EG.....		77
I.1	Hintergrund.....	77
I.2	Allgemeine Überlegungen	77
Anhang J (informativ) Herstellung von EO- und ECH-Standards		82
J.1	Herstellung von EO-Standards.....	82
J.2	Herstellung von ECH-Standards.....	85
Anhang K (informativ) Verfahren zur Messung von Ethylenoxidrückständen		86
K.1	Ergebnisse von Ringversuchen	86
K.2	Geräte und Reagenzien.....	87
K.3	Herstellung der Standards	88
K.4	Produktextraktion	88
K.5	Gaschromatographie.....	93
Literaturhinweise.....		95

Europäisches Vorwort

Dieses Dokument (EN ISO 10993-7:2008) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 194 „Biological evaluation of medical devices“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 206 „Biologische Beurteilung von Medizinprodukten“ erarbeitet, dessen Sekretariat vom NEN gehalten wird.

Diese Europäische Norm muss den Status einer nationalen Norm erhalten, entweder durch Veröffentlichung eines identischen Textes oder durch Anerkennung bis April 2009, und etwaige entgegenstehende nationale Normen müssen bis Oktober 2011 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 10993-7:1995.

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.

Zum Zusammenhang mit EG-Richtlinien siehe informative Anhänge ZA und ZB, die Bestandteile dieses Dokuments sind.

ACHTUNG — Die grundlegenden Anforderungen des Medizinproduktegesetzes verlangen, dass das Risiko reduziert oder so weit als möglich ausgeschlossen werden kann; insbesondere sollen solche Risiken, die durch Rückstände auf einem Medizinprodukt bzw. durch Substanzen, die aus einem Medizinprodukt austreten können, auf ein Minimum reduziert werden. Eingeschlossen in diese grundlegenden Anforderungen ist, dass innerhalb der in der Norm spezifizierten maximalen Grenzen die Exposition mit einem genotoxischen Karzinogen auf Werte reduziert werden sollte, die so niedrig sind, dass diese noch vernünftigerweise als praktikabel angesehen werden können, und zwar unter Berücksichtigung des allgemein akzeptierten neuesten Standes der Technik, des technologischen Standes zur Zeit der Konstruktion sowie technischer und ökonomischer Erwägungen, vereinbar mit einem hohen Grad von Gesundheit und Sicherheit.

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 10993-7:2008 wurde vom CEN als EN ISO 10993-7:2008 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

AC Vorwort vom AC AC

AC Dieses Dokument (EN ISO 10993-7:2008/AC:2009) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 194 „Biological evaluation of medical devices“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 206 „Biologische Beurteilung von Medizinprodukten“ erarbeitet, dessen Sekretariat vom NEN gehalten wird.

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO 10993-7:2008/Cor.1:2009 wurde vom CEN als EN ISO 10993-7:2008/AC:2009 ohne irgendeine Abänderung genehmigt. AC

▣^{A1} Europäisches Vorwort der Änderung 1 ▣^{A1}

▣^{A1} Dieses Dokument (EN ISO 10993-7:2008/A1:2022) 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 Änderung zur Europäischen Norm EN ISO 10993-7:2008 muss den Status einer nationalen Norm erhalten, entweder durch Veröffentlichung eines identischen Textes oder durch Anerkennung bis Juli 2022, und etwaige entgegenstehende nationale Normen müssen bis Juli 2022 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.

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 10993-7:2008/Amd 1:2019 wurde von CEN als EN ISO 10993-7:2008/A1:2022 ohne irgendeine Abänderung genehmigt. ▣^{A1}

■ A1 Vorwort der Änderung 1 **■ A1**

■ A1 ISO (die Internationale Organisation für Normung) ist eine weltweite Vereinigung nationaler Normungsorganisationen (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 Themen 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.

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

Anforderungen an die Entwicklung, die Validierung und Routineüberwachung eines Ethylenoxid-Sterilisationsverfahrens für Medizinprodukte sind in den vom ISO/TC 198 entwickelten Internationalen Normen enthalten. Bestimmte Anforderungen an biologische Prüfungen in Zusammenhang mit Medizinprodukten, die Auswahl der Prüfverfahren und die Zuordnung von Produkten zu Kategorien werden in einer Vielzahl Internationaler Normen behandelt, die vom ISO/TC 194 entwickelt wurden. Die besonderen Anforderungen an Ethylenoxid- und andere Sterilisationsrückstände wurden dem ISO/TC 194 übertragen. Weitere Internationale Normen beschreiben die besonderen Anforderungen an biologische Prüfungen spezifischer Produkte.

Wie in der Einleitung zu ISO 11135-1:2007 erwähnt, ist es zur Ermittlung der Eignung von Ethylenoxid (EO) für die Sterilisation von Medizinprodukten wichtig, sicherzustellen, dass die Werte des Rest-EO, Rest-Ethylenchlorhydrins (ECH) und des Rest-Ethylenglykols (EG) bei normalem Gebrauch des Produktes ein minimales Risiko für den Patienten darstellen. Daher ist es wichtig, dass die Verwendung von alternativen Materialien und Sterilisationsverfahren während des Aufbaus und der Entwicklung des Produkts berücksichtigt werden. EO hat bekanntlich eine Reihe von biologischen Auswirkungen. Bei der Entwicklung dieses Teils von ISO 10993 wurden diese Auswirkungen berücksichtigt, zu denen Reizung, Schädigung von Organen, Mutagenität und Karzinogenität bei Mensch und Tier sowie Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit bei Tieren gehören. In ähnlicher Weise wurden die schädlichen Auswirkungen von ECH und EG berücksichtigt. In der Praxis ist die Exposition mit EO und ECH bei den meisten Produkten beträchtlich geringer als die in diesem Teil von ISO 10993 festgelegten Höchstwerte.

Darüber hinaus sollte, wenn die Wahl zur Sterilisation mit EO getroffen wurde, unabhängig von den Vorkehrungen in diesem Teil von ISO 10993 die Exposition durch EO-Rückstände minimiert werden. Die in dieser Norm genannten Anforderungen gelten zusätzlich zu den Anforderungen an die biologischen Beurteilungen und Prüfungen nach ISO 10993-1 für jedes individuell gestaltete Medizinprodukt. Die Anforderungen an biologische Beurteilungen und Prüfungen bilden zusammen mit den Grenzwerten für Rückstände aus der EO-Sterilisation die Rechtfertigung dafür, dass ein mit EO sterilisiertes Produkt gebrauchssicher ist. Darüber hinaus werden die maximal zulässigen Rückstände an Ethylenchlorhydrin (ECH) für den Fall festgelegt, dass in den mit EO sterilisierten Medizinprodukten ECH gefunden wurde. Lokale Effekte (z. B. Irritationen) wurden berücksichtigt und in die tolerierbare Kontaktdosis (TCL, en: tolerable contact limit) einbezogen, wie in 4.3.5.2 und Anhang G für EO sowie in 4.3.5.3 und Anhang H für ECH angegeben.

1 Anwendungsbereich

Dieser Teil von ISO 10993 legt die zulässigen Grenzwerte für den Restgehalt von Ethylenoxid (EO) und Ethylenchlorhydrin (ECH) in einzelnen mit EO sterilisierten Medizinprodukten, die Verfahren für die Messung von EO und ECH sowie die Verfahren für die Bestimmung der Übereinstimmung fest, damit die Produkte freigegeben werden dürfen. Weitere Hintergrundinformationen, eine Anleitung und ein Flussdiagramm, auf dem dargestellt ist, wie dieses Dokument angewendet wird, sind ebenfalls in den informativen Anhängen enthalten.

EO-sterilisierte Produkte, die nicht mit Patienten in Berührung kommen (z. B. In-vitro-Diagnostika), fallen nicht in den Anwendungsbereich dieses Teils von ISO 10993.

ANMERKUNG Dieser Teil von ISO 10993 spezifiziert keine Grenzwerte für Ethylenglykol (EG).

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 10993-1:2018¹, *Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and testing within a risk management process* ^{A1}

ISO 10993-3, *Biological evaluation of medical devices — Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity*

ISO 10993-10, *Biological evaluation of medical devices — Part 10: Tests for irritation and delayed type hypersensitivity*

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

ISO 10993-17:2002, *Biological evaluation of medical devices — Part 17: Method for the establishment of allowable limits for leachable substances*

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die Begriffe nach ISO 10993-1, ISO 10993-17 und die folgenden Begriffe.

3.1

Extraktion durch simulierte Anwendung

Extraktion mit dem Zweck, Übereinstimmung mit den Anforderungen dieses Teils von ISO 10993 nachzuweisen, indem die Restgehalte festgestellt werden, die bei normalem Gebrauch eines Produktes an einen Patienten oder Anwender abgegeben werden können; das geschieht durch ein Extraktionsverfahren mit Wasser, das den Gebrauch des Produktes simuliert

3.2

erschöpfende Extraktion

Extraktion, bis der Gehalt an EO oder ECH in einer weiteren Extraktion weniger als 10 % des bei der ersten Extraktion festgestellten Gehalts beträgt bzw. bis kein analytisch signifikanter Anstieg im festgestellten kumulativen Restgehalt mehr gefunden wird

ANMERKUNG Da es nicht möglich ist zu zeigen, ob die Rückstände erschöpfend entzogen wurden, gilt für die erschöpfende Extraktion die angegebene Definition.

1 ^{A1} gestrichener Text ^{A1}

4 Anforderungen

4.1 Allgemeines

ANMERKUNG Informationen über die Ableitung der Grenzwerte in diesem Teil von ISO 10993 sowie andere wichtige Hintergrundinformationen und Anleitungen zur Anwendung dieses Dokuments sind in den informativen Anhängen enthalten.

Dieser Abschnitt legt die maximal zulässigen Rückstände an Ethylenoxid (EO) für jedes einzelne mit EO sterilisierte Medizinprodukt fest. Wie in der Einleitung zu ISO 11135-1:2007 erwähnt, ist es zur Ermittlung der Eignung von EO für die Sterilisation von Medizinprodukten wichtig, sicherzustellen, dass die Werte für die Restgehalte von EO, Ethylenchlorhydrin (ECH) und Ethylenglykol (EG) bei normalem Gebrauch des Produktes ein minimales Risiko für den Patienten darstellen. Darüber hinaus sollte, wenn die Wahl zur Sterilisation mit EO getroffen wurde, unabhängig von den Vorkehrungen in dieser Norm die Exposition durch EO-Rückstände minimiert werden. Darüber hinaus werden die maximal zulässigen Rückstände an ECH für den Fall festgelegt, dass in den mit EO sterilisierten Medizinprodukten ECH gefunden wurde. Lokale Effekte (z. B. Irritationen) wurden berücksichtigt und in die tolerierbare Kontaktdosis (TCL) einbezogen, wie in 4.3.5.2 und Anhang G für EO sowie in 4.3.5.3 und Anhang H für ECH angegeben. Für EG wurden keine produktbezogenen Grenzwerte festgelegt, da eine Risikoabschätzung (Anhang I) ergeben hat, dass die berechneten zulässigen Gehalte höher sind als die voraussichtlich bei einem Medizinprodukt auftretenden Gehalte. Es besteht jedoch die Möglichkeit, dass infolge einer schnellen intravenösen Verabreichung von hyperosmolaren Verbindungen, wie z. B. EG, akute hämodynamische und hämolytische Wirkungen auftreten. Es ist nicht zu erwarten, dass bei der Sterilisation von Medizinprodukten mit EO hyperosmolare Lösungen erzeugt werden. Verfahren zur Bestimmung von EO und ECH sind in 4.4 angegeben.

Die Anforderungen in diesem Teil von ISO 10993 gelten zusätzlich zu den in ISO 10993-1 dargelegten Anforderungen an biologische Prüfungen. Bei mit Ethylenoxid sterilisierten Medizinprodukten sollten insbesondere ISO 10993-3 und ISO 10993-10 beachtet werden. Alle anwendbaren Anforderungen von ISO 10993-1 müssen den Restgehalt an Ethylenoxid zum Zeitpunkt der Freigabe jedes individuell gestalteten Medizinprodukts berücksichtigen.

Die Ergebnisse der biologischen Beurteilung des Produkts dürfen strengere Grenzwerte als die in 4.3 festgelegten vorschreiben, die für den Schutz gegen systemische Wirkungen ausgelegt sind.

4.2 Einteilung der Produkte in Kategorien

Bei der Festlegung der maximalen Tagesdosis von EO und ECH, die ein Medizinprodukt an Patienten abgeben darf, müssen die Produkte nach der Dauer des Kontaktes eingeteilt werden.

Die Produkte sind in eine der drei Expositionskategorien nach  ISO 10993-1:2018 , 5.3, einzuordnen:

- a)  Kurzzeitiger Kontakt (A) — Medizinprodukte, deren kumulative Summe einmaliger, mehrfacher oder wiederholter Kontaktdauern bis zu 24 h beträgt;
- b) Längerer Kontakt (B) — Medizinprodukte, deren kumulative Summe einmaliger, mehrfacher oder wiederholter Kontaktdauern wahrscheinlich mehr als 24 h beträgt, aber 30 d nicht überschreitet;
- c) Langzeitkontakt (C) — Medizinprodukte, deren kumulative Summe einmaliger, mehrfacher oder wiederholter Kontaktdauern mehr als 30 d beträgt. 

Wenn ein Material oder ein Produkt mehr als einer Kategorie für die Kontaktdauer zugeordnet werden kann, sollte die strengere Prüfungsanforderung und/oder Betrachtung der Beurteilung angewendet werden. Bei Mehrfachexpositionen sollte bei der Entscheidung über die Einteilung des Produktes in eine bestimmte Kategorie die Möglichkeit kumulativer Effekte berücksichtigt werden, wobei die Gesamtzeit, in der die Expositionen erfolgen, bedacht werden sollte.

ANMERKUNG „Mehrfache Anwendung“ im Sinne dieses Teils von ISO 10993 ist definiert als die wiederholte Anwendung derselben Produktart, z. B. Dialysator-Patronen.

4.3 Zulässige Grenzwerte

4.3.1 Allgemeines

Für jedes Medizinprodukt dürfen die maximal zulässigen Dosen EO und ECH, die dieses Produkt an Patienten abgibt, die nachstehend angegebenen Werte für die Expositionskategorie, in die es entsprechend 4.2 eingeordnet wurde, nicht überschreiten.

A1 Die Grenzwerte für Produkte mit Langzeitkontakt und mit längerem Kontakt werden als maximale durchschnittliche Tagesdosis angegeben. Diese Grenzwerte sind so angelegt, dass sie zusätzliche Beschränkungen für die ersten 24 h der Expositionsdauer und bei Produkten mit Langzeitkontakt für die ersten 30 d berücksichtigen, je nachdem, welches Extraktionsverfahren angewendet wird. Diese Beschränkungen setzen den Mengen an EO und ECH, die während dieser frühen Zeiträume an den Patienten abgegeben werden dürfen, Grenzen. **A1**

A1 Wenn Daten zur Verfügung stehen, sollte in Erwägung gezogen werden, die Grenzwerte nach unten zu korrigieren, wenn mehrere Produkte mit dem betreffenden Rückstand gleichzeitig verwendet werden, z. B. in Systemen aus mehreren Produkten, Produkt-Kits, oder die Grenzwerte nach oben zu korrigieren, wenn das Produkt nur während eines Teils des berücksichtigten Zeitraums verwendet wird. Diese begleitenden Expositionsfaktoren (CEF, en: concomitant exposure factors) und proportionalen Expositionsfaktoren (PEF) sind in ISO 10993-17 angegeben. Ein CEF-Voreinstellungswert von 0,2 wurde für fünf Medizinprodukte festgelegt, die verwendet werden und zur täglichen Exposition des Patienten mit Rückständen beitragen. **A1**

4.3.2 Produkte mit Langzeitkontakt

A1 Im Falle der Anwendung eines Medizinprodukts bei einem Erwachsenen mit der Körpermasse $m_b = 70$ kg und bei CEF = 0,2 und PEF = 1,0 (Voreinstellungsfaktoren) darf die durchschnittliche tägliche Dosis EO, der der Patient ausgesetzt ist, 0,1 mg/d nicht überschreiten. Außerdem darf die maximale EO-Dosis folgende Werte nicht überschreiten: **A1**

- 4 mg in den ersten 24 h,
- 60 mg in den ersten 30 d,
- 2,5 g auf Lebenszeit.

A1 Wenn das Medizinprodukt für die Anwendung bei speziellen Patientenpopulationen vorgesehen ist, muss die geeignete Patienten-Körpermasse bei der Ableitung der zulässigen Grenzwerte verwendet werden. Wenn das Produkt beispielsweise zur Anwendung bei Frühgeborenen, Neugeborenen oder Kindern vorgesehen ist, müssen die zulässigen Grenzwerte unter Anwendung des TI-Werts 0,02 mg/kg/d für EO und 0,029 mg/kg/d für ECH, wie in G.6.4 bzw. H.4.1.3 festgelegt, abgeleitet werden. Die geeignete Körpermasse, die als Voreinstellung für die jeweilige Kategorie einer speziellen Patientenpopulation verwendet wird, muss begründet und dokumentiert werden. **A1**

4.3.3 Produkte mit längerem Kontakt

A1 Im Falle der Anwendung eines Medizinprodukts bei einem Erwachsenen mit der Körpermasse $m_b = 70$ kg und bei CEF = 0,2 und PEF = 1,0 (Voreinstellungsfaktoren) darf die durchschnittliche tägliche Dosis EO, der der Patient ausgesetzt ist, 2,0 mg/d nicht überschreiten. Außerdem darf die maximale EO-Dosis folgende Werte nicht überschreiten: **A1**

- 4 mg in den ersten 24 h;
- 60 mg in den ersten 30 d.

[A1] Wenn das Medizinprodukt für die Anwendung bei speziellen Patientenpopulationen vorgesehen ist, muss die geeignete Patienten-Körpermasse bei der Ableitung der zulässigen Grenzwerte verwendet werden. Wenn das Produkt beispielsweise zur Anwendung bei Frühgeborenen, Neugeborenen oder Kindern vorgesehen ist, müssen die zulässigen Grenzwerte unter Anwendung des TI-Werts von 0,3 mg/kg/d für EO und 0,27 mg/kg/d für ECH, wie in G.6.3 bzw. H.4.1.2 festgelegt, abgeleitet werden. Die geeignete Körpermasse, die als Voreinstellung für die jeweilige Kategorie einer speziellen Patientenpopulation verwendet wird, muss begründet und dokumentiert werden. **[A1]**

4.3.4 Produkte mit kurzzeitigem Kontakt

[A1] Im Falle der Anwendung eines Medizinprodukts bei einem Erwachsenen mit der Körpermasse $m_b = 70$ kg und bei CEF = 0,2 und PEF = 1,0 (Voreinstellungsfaktoren) darf die durchschnittliche tägliche Dosis EO, der der Patient ausgesetzt ist, 4 mg nicht überschreiten. Die durchschnittliche tägliche Dosis ECH, der der Patient ausgesetzt ist, darf 9 mg nicht überschreiten.

Wenn das Medizinprodukt für die Anwendung bei speziellen Patientenpopulationen vorgesehen ist, muss die geeignete Patienten-Körpermasse bei der Ableitung der zulässigen Grenzwerte verwendet werden. Wenn das Produkt beispielsweise zur Anwendung bei Frühgeborenen, Neugeborenen oder Kindern vorgesehen ist, müssen die zulässigen Grenzwerte unter Anwendung des TI-Werts von 0,3 mg/kg/d für EO und 0,64 mg/kg/d für ECH, wie in G.6.2 bzw. H.4.1.1 festgelegt, abgeleitet werden. Die geeignete Körpermasse, die als Voreinstellung für die jeweilige Kategorie einer speziellen Patientenpopulation verwendet wird, muss begründet und dokumentiert werden. **[A1]**

4.3.5 Tolerierbare Kontaktdosen bei Produkten mit Kontakt zu Körperoberflächen und Implantaten

4.3.5.1 Überblick

Die tolerierbare Kontaktdosis (TCL) wird in den Einheiten Mikrogramm je Quadratzentimeter für EO und Milligramm je Quadratzentimeter für ECH angegeben. Die Einheit Quadratzentimeter (cm²) steht für die Oberfläche der Schnittstelle von Patient und Produkt.

ANMERKUNG Die Absicht dieses Unterabschnitts ist es, örtliche Irritationen durch freigesetztes EO oder ECH aus dem Produkt zu verhindern.

4.3.5.2 Tolerierbare Kontaktdosis für EO

Entweder darf die TCL für EO bei Produkten mit Kontakt zu Körperoberflächen und Implantaten 10 µg/cm² nicht überschreiten oder es darf eine vernachlässigbare Irritation wie in ISO 10993-10 spezifiziert auftreten.

4.3.5.3 Tolerierbare Kontaktdosis für ECH bei Produkten mit Kontakt zu Körperoberflächen

Entweder darf die TCL für ECH bei Produkten mit Kontakt zu Körperoberflächen und Implantaten 5 mg/cm² nicht überschreiten oder es darf eine vernachlässigbare Irritation wie in ISO 10993-10 spezifiziert auftreten.

4.3.6 Sonderfälle

Bei Systemen mit mehreren Produkten gelten die Grenzwerte für jedes einzelne Produkt mit Patientenkontakt.

Der Rückstand von EO in Intraokularlinsen darf 0,5 µg EO je Linse und Tag oder 1,25 µg je Linse nicht überschreiten. Die Grenzwerte für andere intraokuläre Produkte sind auf der Grundlage der Masse des Produktes anteilmäßig zu berechnen, wobei von einer Masse von 20 mg für eine Intraokularlinse ausgegangen wird. Die Akzeptanz von ECH-Gehalten in intraokulären Produkten aus viskoelastischen Materialien, die Chlor enthalten, muss möglicherweise beurteilt werden, weil der Gehalt an ECH, der toxisch auf die Augen wirkt, etwa viermal höher als der entsprechende Gehalt an EO ist.

Bei Blutzellseparatoren, die bei der Blutabnahme von Patienten und Spendern verwendet werden, beträgt die maximal zulässige Dosis EO 10 mg und die maximal zulässige Dosis ECH 22 mg.

Bei Blutoxygenatoren und Blutseparatoren beträgt die an den Patienten abgegebene maximal zulässige Dosis an EO 60 mg und die maximal zulässige Dosis ECH 45 mg.

Bei Produkten, die bei Herz-Lungen-Bypass-Operationen verwendet werden, sind die maximal zulässigen Grenzwerte 20 mg für EO und 9 mg für ECH.

Bei extrakorporalen Produkten für die Blutreinigung dürfen die für EO und ECH festgelegten Grenzwerte 4,6 mg/Produkt nicht überschreiten, die zulässige Lebenszeitdosis darf jedoch überschritten werden.

Für Abdecktücher, die nur die intakte Haut berühren, sind die maximal zulässigen Grenzwerte für die TCL 10 µg/cm² für EO und 5 mg/cm² für ECH, oder die Abdecktücher dürfen vernachlässigbare Irritationen wie in ISO 10993-10 festgelegt hervorrufen.

ANMERKUNG Die Begründung für die Festlegung von EO-Grenzwerten für bestimmte Produkte, die von den allgemeinen Anforderungen abweichen, wird in Anhang F gegeben.

In Anhang C ist ein Flussdiagramm dargestellt, das eine Anleitung für die Anwendung dieses Teils von ISO 10993 zur Bestimmung von EO-Rückständen in Medizinprodukten gibt.

4.4 Bestimmung von Restgehalten an EO und ECH

4.4.1 Allgemeines

4.4.1.1 Verfahren

Das Verfahren zur Ermittlung der Übereinstimmung mit 4.3 besteht darin, Rückstände aus Proben zu extrahieren, die Menge des Rückstandes zu bestimmen, die Kontaktfläche des Produkts zu bestimmen und die Daten zu analysieren und zu interpretieren.

GEFAHR — Analytiker und alle anderen, die Proben entnehmen, sollten alle Arbeiten unter Verwendung der für diese Verfahren erforderlichen Chemikalien und Lösemittel unter einem Abzug und mit geeigneter Schutzkleidung durchführen und sollten vor einem solchen Gebrauch die entsprechenden Sicherheitshinweise zu diesen Chemikalien beachten. Mitarbeiter im Gesundheitswesen, die mit EO sterilisierte Medizinprodukte verwenden, müssen geeignete Vorsichtsmaßnahmen zum Schutz vor Exposition durch Rückstände treffen, die möglicherweise in den Arbeitsschutzbestimmungen vorgeschrieben sind.

4.4.1.2 Ethylenoxid

Ethylenoxid ist ein leicht entzündliches Gas, hautreizend und sehr reaktiv. Es ist unter vielen Bedingungen mutagen, hat fetotoxische und teratogene Eigenschaften, kann die Zeugungsfähigkeit beeinträchtigen und Schäden an vielen Organsystemen im Körper hervorrufen. Bei Krebsstudien an Tieren erzeugte Inhalation von EO mehrere Arten neoplastischer Veränderungen, darunter Leukämie, Gehirntumore und Brusttumore, während orale Aufnahme oder subkutane Verabreichung Tumore nur am Ort der Exposition erzeugte. Ein Forscher berichtete über erhöhte Krebsrate und Mortalität bei einigen Teilgesamtheiten von EO-exponierten Arbeitern. Die Ergebnisse mehrerer neuerer Studien an Arbeitern weisen jedoch auf noch geringer ausgeprägte Zusammenhänge hin. Siehe Referenzen [177], [178] und [181]. 1994 hat die International Agency for Research on Cancer (IARC) EO als einen für den Menschen krebserregenden Stoff (Klasse 1), hauptsächlich auf dem Wirkungsmechanismus basierend, neu eingestuft. Siehe Referenz [75].

4.4.1.3 Ethylenchlorhydrin

Ethylenchlorhydrin ist eine leicht entzündliche Flüssigkeit, hautreizend und akut toxisch, die in toxischen Mengen leicht durch die Haut aufgenommen wird. Es hat ein geringes mutagenes Potential, ein gewisses Potential, fetotoxische und teratogene Veränderungen hervorzurufen und kann mehrere Organsysteme im Körper schädigen, darunter Lunge, Nieren, das Zentralnervensystem und das Herz-Kreislauf-System. Im Tierversuch wurde kein Krebs hervorgerufen.

4.4.2 Bestimmung des Rückstandes

Zur Bestimmung des Rückstandes der an den Patienten abgegebenen EO-Menge und erforderlichenfalls ECH-Menge muss ein validiertes Verfahren der Extraktion und Messung angewendet werden.

Wenn aufgrund der Analysenergebnisse nach den Verfahren in K.4.2 oder K.4.7 kein ECH festgestellt wird, ist eine weitere Überwachung des ECH nicht erforderlich.

ANMERKUNG Bei vielen gaschromatographischen Verfahren (GC), in denen anstelle einer gepackten Säule eine Kapillarsäule verwendet wird, werden die Ergebnisse für EO, ECH und EG in einem einzigen Probendurchlauf erhalten.

Das Leitprinzip zur Auswahl geeigneter Extraktionsverfahren (4.4.6) zur quantitativen Bestimmung von EO und erforderlichenfalls ECH ist die Beurteilung der an den Patienten abgegebenen Dosis mit dem Ziel, die Übereinstimmung mit den Anforderungen in 4.3 zu zeigen.

Wenn nachgewiesen ist, dass die Rückstände die Anforderungen an Produkte erfüllen, die mittels erschöpfender Extraktion geprüft wurden, dann braucht das Produkt nicht mehr zusätzlich durch die Extraktion mittels simulierter Anwendung geprüft zu werden, sofern alle zutreffenden Grenzwerte in 4.3 eingehalten sind. Bei der Anwendung der erschöpfenden Extraktion müssen die in 4.3 angegebenen Grenzwerte für die ersten 24 h und für die ersten 30 Tage besonders beachtet werden.

Für diese EO-Sterilisationsrückstände sind eine Vielzahl an analytischen Verfahren beschrieben und in den Literaturhinweisen überprüft worden. Die erhebliche Unterschiedlichkeit der Materialien und Verfahrensweisen bei der Ausführung steriler Medizinprodukte könnte jedoch in bestimmten Fällen weiterhin Probleme hervorrufen, wenn EO- und ECH-Rückstände nach den in den Literaturhinweisen angeführten Verfahren bestimmt werden. Deshalb darf jedes Verfahren angewendet werden, das sich für die Analyse als geeignet erwiesen hat (d. h. für das Genauigkeit, Präzision, Linearität, Empfindlichkeit und Selektivität nachgewiesen wurden), soweit es validiert worden ist. Der Anhang A enthält allgemeine Validierungsanforderungen an gaschromatographische Verfahren.

4.4.3 Probenahme von Produkten und „Blindprobe“

4.4.3.1 Probenahme von Produkten

Für die Rückstandsanalyse zu verwendende Proben sind so auszuwählen, dass sie wirklich repräsentativ für das Produkt sind. Bei der Auswahl von Proben ist die in Anhang D beschriebene große Anzahl an Faktoren zu berücksichtigen. Da viele dieser Faktoren nicht nur den Anfangsgehalt der Rückstände in Produktbestandteilen, sondern auch die Dissipationsrate des Rückstands beeinflussen, müssen sie auch berücksichtigt werden, wenn einer Sterilisatorbeladung Proben entnommen und zur Analyse an das Labor gesandt werden. Die Entnahme von Produktproben aus der Sterilisatorbeladung kurz nach der Beendigung des Sterilisationsdurchgangs und der Versand an ein vom Ort der Sterilisation weit entferntes Labor oder die Lagerung im Labor zur späteren Analyse können Korrelationen von Rückstandsgehalten in den Proben mit denen der verbliebenen Sterilisatorbeladung beeinträchtigen. Können darüber hinaus Proben nicht aus der Sterilisatorbeladung entnommen werden oder kann ihre Handhabung nicht in einer Weise erfolgen, dass die Auswirkungen auf die Produktbelüftung vernachlässigbar sind, so muss der Zusammenhang zwischen der Belüftung der Proben und der Belüftung der Sterilisatorbeladung in verschiedenen Jahreszeiten experimentell bestimmt werden.

Es ist dafür zu sorgen, dass der Einfluss der Laborbedingungen auf die Belüftungsrate der aus einer Sterilisatorbeladung entnommenen Prüfmuster möglichst gering gehalten oder aber überwacht wird (siehe D.1.5). Außerdem muss die Sicherheit des Laborpersonals sichergestellt sein. Die Proben sollten bis zum Tag der Analyse oder bis zur Entnahme der Testproben, die sofort eingefroren werden, bei der Sterilisatorbeladung verbleiben. Die Zeitspanne zwischen einer Entnahme von Proben aus einem Bereich überwachter Belüftungsbedingungen und dem Beginn der Extraktion sollte möglichst gering gehalten werden. Verzögert sich die Analyse, sind die Proben zu verschließen sowie im gefrorenen Zustand zu versenden und aufzubewahren. Die Proben müssen in Trockeneis und per Expressbeförderung über Nacht versandt werden. Während der gesamten Versanddauer und bis zum Öffnen der Verpackung im Labor muss sich Trockeneis im Versandbehälter befinden. Prüfproben dürfen auch im gewünschten Belüftungsintervall direkt aus der Produktbeladung entnommen und sofort in ein Headspace-Glasfläschchen gegeben werden, das verschlossen und dann zur Analyse an das Labor versandt wird. Als Alternative dürfen Proben extrahiert und der Extrakt zur Analyse an das Labor versandt werden. Wenn das Extraktionsmittel Wasser ist, muss der Versand so erfolgen, dass die Flüssigkeit bis zur Ankunft bei eiskalten Temperaturen ($< 10\text{ }^{\circ}\text{C}$) gehalten wird. Um die Hydrolyse von EO zu EG zu messen, sollte eine Prüfung durchgeführt werden.

Zur Analyse müssen die Proben unter einem Abzug platziert und aus der Verpackung entnommen werden. Die Vorbereitung der Proben muss nach gegebenenfalls geltenden Anweisungen vor der Verwendung in der Produktbeschreibung erfolgen. Die Extraktionen müssen so bald wie möglich beginnen, nachdem die Proben aus der Verpackung entnommen wurden bzw. deren Vorbereitung vor der Verwendung erfolgt ist.

4.4.3.2 „Blindprobe“

Um sicherzustellen, dass in der Probenmatrix keine weiteren Bestandteile vorliegen, die die gleiche Retentionszeit haben wie die zu bestimmenden Rückstände, wird eine „Blindprobe“ auf das mögliche Vorhandensein solcher störenden Substanzen geprüft, indem eine nicht sterilisierte Probe einem identischen Verfahren unterzogen wird, wie sie an den EO-sterilisierten Proben erfolgt. Werden aus einer solchen „Blindprobe“ Stoffe extrahiert, die in der gaschromatographischen Analyse widersprüchliche oder einander überlagernde Retentionszeiten aufweisen, so sind die Chromatographiebedingungen so zu ändern, dass der störende Peak vom Peak des Analyten getrennt wird, oder ein alternatives Analysenverfahren muss eingesetzt werden.

4.4.4 Verhältnisse von Probe/Extraktionsmittel

Das Flüssigkeitsvolumen zur Extraktion von Rückständen aus Produkten oder aus repräsentativen Teilen daraus muss ausreichend groß sein, um eine möglichst große Extraktionswirkung zu erzielen, ohne dass dabei die Nachweisempfindlichkeit beeinträchtigt wird. Die Art und Größe der Produktprobe bestimmt somit das optimale Flüssigkeitsvolumen für die Extraktion. Deshalb sollte in Abhängigkeit vom geforderten Extraktionsverfahren und der Größe der Probe zur Maximierung der analytischen Empfindlichkeit eine minimale Menge an Extraktionsmittel verwendet werden. Produkte, die aus stark absorbierenden Materialien bestehen, oder Produkte, aus denen Rückstände mittels Befüllung herausgelöst werden, erfordern unter Umständen Verhältniszahlen von Probe/Extraktionsmittel, die das erhöhte Flüssigkeitsvolumen widerspiegeln. Das Verhältnis Probe/Extraktionsflüssigkeit darf unter keinen Umständen die Nachweisempfindlichkeit beeinträchtigen.

4.4.5 Extraktionsdauer und Extraktionsbedingungen

Zweck der Extraktion des Produktes ist es, die Rückstandsmenge zu ermitteln, die ein Produkt beim tatsächlichen Gebrauch unter den ungünstigsten Bedingungen an einen Patienten abgeben könnte, und zwar bei kurzzeitigem Kontakt je Tag, bei längerem Kontakt je Tag bzw. je Monat und bei Langzeitkontakt je Tag, je Monat und auf Lebenszeit. Nach den Angaben in Anhang E und Anhang F kann dabei die erschöpfende Extraktion, wie nachstehend ausgeführt, eine nützliche Alternative bei Produkten mit Langzeitkontakt darstellen, vorausgesetzt, die Grenzwerte für die kürzeren Expositionsdauern werden eingehalten.

4.4.6 Produktextraktion

4.4.6.1 Überblick

Zur Bestimmung der EO-Sterilisationsrückstände in Medizinprodukten werden zwei grundlegende Extraktionsverfahren angewendet: die Extraktion durch simulierte Anwendung als Referenzverfahren; die erschöpfende Extraktion, die eine zulässige Alternative in bestimmten Situationen darstellt. Die Wahl des Extraktionsverfahrens muss auf der Grundlage der bestimmungsgemäßen Verwendung des Produkts erfolgen. Beispiele für vorgeschlagene Extraktionsverfahren werden in Anhang K gegeben.

Das gewählte Extraktionsverfahren muss die bestimmungsgemäße Verwendung des Produkts unter den für den Patienten schwierigsten zu erwartenden Bedingungen widerspiegeln und darf nicht nur eine schnell durchzuführende Analysenart darstellen oder nur möglichst niedrige Rückstandskonzentrationen liefern.

Extraktionstemperaturen und -dauern sind entsprechend der Art der Exposition des Patienten und der Kontaktdauer des Patienten mit dem Produkt entsprechend 4.2 und 4.3 festzulegen. Hinsichtlich der Extraktionstemperaturen siehe ISO 10993-12.

Der Analytiker wird darauf hingewiesen, dass bei bestimmten Produkten die Extraktion durch simulierte Anwendung zu verhältnismäßig großen Elutionsvolumina führen kann. Sollte das eintreten, kann das möglicherweise die Nachweisgrenze für das verbliebene Material signifikant heraufsetzen, bis zu dem Punkt, an dem eine Bestimmung der Übereinstimmung mit diesem Teil von ISO 10993 gefährdet ist.

Kleine Produkte sind in einem geeigneten Gefäß zu extrahieren. Wenn ein Produkt zu groß ist, um in seiner Gesamtheit extrahiert zu werden, kann es notwendig sein, mehrere repräsentative Anteile von Produktbestandteilen zu extrahieren, um die statistische Sicherheit der abgeleiteten Daten sicherzustellen.

Diese repräsentativen Anteile dürfen auf eine von zwei Weisen ausgewählt werden. Wenn mehrere verschiedene Materialien verwendet werden, sollte der Anteil jedes Bestandteils im Vergleich zur Gesamtmasse der Probe dem Verhältnis dieses Bestandteils zur Gesamtmasse des zu prüfenden Produktes entsprechen. Ein alternatives Verfahren wäre die Auswahl eines Bestandteils für die Prüfung im Anschluss an eine Beurteilung, in der nachgewiesen wird, dass dieser Bestandteil den ungünstigsten Fall hinsichtlich des Restgehalts darstellt. Das ausgewählte Verfahren muss validiert sein.

4.4.6.2 Extraktion durch simulierte Anwendung (Referenzverfahren)

Die Extraktion durch simulierte Anwendung im wässrigen Medium ist das Referenzverfahren insoweit, als sie das einzige Verfahren ist, dessen Ergebnisse direkt mit den in 4.3 festgelegten Grenzwerten vergleichbar sind. Diese Grenzwerte werden in Form der an den Patienten abgegebenen Dosen EO und ECH angegeben.

Da die an den Patienten oder andere Endanwender im Verlauf des Routinegebrauchs eines Produkts abgegebenen Rückstände beurteilt werden müssen, werden Extraktionsverfahren benötigt, die den Produktgebrauch simulieren. Die Extraktion durch simulierte Anwendung muss unter Bedingungen erfolgen, die bei bestimmungsgemäßer Verwendung die schwierigsten zu erwartenden Bedingungen ergeben.

So können z. B. viele Produkte, die mit Blut in Berührung kommen oder für den parenteralen Gebrauch bestimmt sind, mit Wasser extrahiert werden, indem die Blut- oder Flüssigkeitswege (wie jeweils zutreffend) mit dem Medium gefüllt oder gespült werden. Die Proben müssen für eine Zeitdauer, die der maximalen Dauer eines Einmalgebrauchs entspricht oder darüber hinausgeht, und bei Temperaturen extrahiert werden, die den ungünstigsten in der Praxis anzutreffenden Bedingungen entsprechen.

Zur Bestimmung der Dosis EO und erforderlichenfalls der Dosis ECH, die im Laufe des normalen Produktgebrauchs an den Patienten oder Anwender abgegeben wird, dienen Verfahren der Extraktion durch simulierte Anwendung im wässrigen Medium.

ANMERKUNG Die Mengen an EO (oder ECH), die durch Simulation des normalen Produktgebrauchs extrahiert werden, entsprechen nicht notwendigerweise der Gesamtmenge an Rückständen im Produkt.

Bei Extraktionen durch simulierte Anwendung zur Gewinnung von Restgehalten an EO, ECH (und EG, wenn ein Verdacht auf Hydrolyse von EO vorliegt) wird üblicherweise Wasser (siehe [92]) verwendet. Wasser dient dabei zum Herauslösen der EO-Rückstände aus der Probe und nicht dazu, die Probe selbst aufzulösen. Ist beabsichtigt, den Produktgebrauch durch Auffüllen des Produktes mit Flüssigkeit zu simulieren, so sollte das Produkt derart gefüllt werden, dass Lufteinschlüsse unterbleiben: Produkte, die sich beim Gebrauch vollständig oder teilweise in Kontakt mit dem Körper befinden, sind bei 37 °C (Körpertemperatur) zu extrahieren; Produkte, die beim Gebrauch keinen unmittelbaren Körperkontakt haben (z. B. Subkutanspritzen) sind bei 25 °C (Raumtemperatur) zu extrahieren. Siehe auch ISO 10993-12. Wird die Untersuchung nicht unverzüglich durchgeführt, so sollte der Extrakt von der Probe dekantiert und in einem innen mit Polytetrafluorethylen (PTFE) beschichteten und mit einem Septum verschlossenen Glasfläschchen aufbewahrt werden. Der Dampfraum über einer Standardlösung oder einem Extrakt in dem Glasfläschchen muss weniger als 10 % des Gesamtvolumens betragen. Der Extrakt kann mehrere Tage in einem Kühlschrank aufbewahrt werden (siehe Anhang F); bei der Extraktion in Wasser ist jedoch Vorsicht geboten, da EO während der Extraktion und Aufbewahrung des Extrakts in EG oder ECH (oder beides) übergehen kann (siehe [35]). Der Analytiker muss bei der Extraktion der Probe mit Wasser die Möglichkeit dieser Umwandlung in EG und/oder ECH im Labor beurteilen.

4.4.6.3 Erschöpfende Extraktion (zulässiges Alternativverfahren)

4.4.6.3.1 Überblick

Die erschöpfende Extraktion ist eine zulässige Alternative und kann nützliche Informationen liefern. Es werden Ergebnisse erhalten, die eine Dosis größer oder gleich derjenigen anzeigen, die unter Umständen an einen Patienten abgegeben werden kann. Da es bei einer derartigen Extraktion nicht möglich ist, die Dosis als Funktion der Zeit zu messen, ist nicht sichergestellt, dass der Patient nicht bereits am ersten Tag oder im Laufe des ersten Monats der Expositionsdauer den Großteil des gesamten Rückstands erhält. Werden jedoch alle Grenzwerte nach 4.3 eingehalten und ist nachgewiesen, dass die Rückstände von Produkten, die mittels erschöpfender Extraktion geprüft wurden, den Anforderungen genügen, so brauchen sie nicht mehr zusätzlich mittels Extraktion durch simulierte Anwendung unter den schwierigsten Bedingungen geprüft zu werden. Wird die erschöpfende Extraktion angewendet, so sind die für die ersten 24 h und für die ersten 30 d in 4.3 angegebenen Grenzwerte besonders zu beachten.

Die Verfahren der erschöpfenden Extraktion haben zum Ziel, den gesamten Rückstandsgehalt eines Produktes zu extrahieren. Zu den Extraktionsverfahren, die zur EO-Bestimmung verwendet werden, gehören: thermische Extraktion mit anschließender Headspace-Analyse sowie Verfahren der Lösemittlextraktion in Verbindung mit entweder der Headspace-Analyse des Lösemittlextrakts, der chromatographischen Analyse des Lösemittlextrakts oder der Herstellung des Bromhydrinderivats von EO, das dann mit einem empfindlicheren GC-Detektor, wie z. B. einem Elektroneneinfangdetektor (ECD, en: electron capture detector), bestimmt wird.

4.4.6.3.2 Restethylenoxid

Zur erschöpfenden Extraktion des Restgehalts an EO wurde eine Vielzahl von flüssigen Extraktionsmitteln eingesetzt. Ein Beispiel für ein Verfahren, das ohne Extraktionsflüssigkeit arbeitet, ist die in K.4.3 beschriebene thermische Desorption mit anschließender Headspace-Analyse. Wird entsprechend der Beschreibung verfahren, so gelten die Headspace-Verfahren als erschöpfend, da sie so beschaffen sind, dass der Restgehalt an EO vollständig aus der Probe extrahiert wird. Jedoch sind Headspace-Verfahren für die Prüfung intakter größerer und auch komplexerer Produkte unter Umständen nicht geeignet bzw. werden nicht bevorzugt hierfür eingesetzt. Bei der Durchführung von Headspace-Verfahren zur Beurteilung des Rückstandsgehalts in Polymeren wie Polymethylmethacrylat muss der Analytiker mit besonderer Vorsicht vorgehen, damit sichergestellt ist, dass das EO vollständig extrahiert wird.

Bei Lösemittlextraktionsverfahren hängt die Auswahl einer geeigneten Extraktionsflüssigkeit von der Zusammensetzung des Werkstoffs ab, aus dem das Produkt und dessen Bestandteile hergestellt sind. Vereinfacht wird die vollständige EO-Extraktion aus der Probe durch die Verwendung von Flüssigkeiten, in denen sich die Probe löst, so dass solche Flüssigkeiten bei der erschöpfenden Extraktion allgemein bevorzugt werden, sofern dabei nicht auch störende Substanzen mit in Lösung gehen. Lösemittlextraktionsverfahren, die in Verbindung mit der Headspace-Analyse eingesetzt werden, werden in K.4.4 beschrieben und können dazu dienen, das EO von gleichzeitig aus der Probenmatrix extrahierten störenden Substanzen zu trennen. In Ringversuchen wurden mehrere Extraktionsflüssigkeiten bewertet, siehe Referenzen [112], [113] und [114].

Soll bei einem bestimmten Material erstmals eine Analyse durch erschöpfende Extraktion durchgeführt werden, müssen bei sorgfältiger Analyse zur Validierung der quantitativen Extraktion mehrere verschiedene Extraktionsverfahren eingesetzt werden. Bei Produkten, die relativ geringe Mengen Restgehalt an EO enthalten, können die üblicherweise eingesetzten Verfahren auch bei relativ langer Extraktionsdauer unter Umständen nicht geeignet sein, diese geringen Mengen zu extrahieren.

4.4.6.3.3 Restethylenchlorhydrin

Zur Extraktion von Restgehalten an ECH aus Medizinprodukten dient üblicherweise Wasser, wobei ähnliche Verfahren angewendet werden, wie sie für die Bestimmung von Restgehalten an EO beschrieben wurden.

4.4.7 Analyse und Interpretation der Daten

4.4.7.1 Berechnung der extrahierten Rückstandsmenge

Die in den Extrakten bestimmte Rückstandskonzentration, C_e , wird wie folgt in die an den Patienten abgegebene Rückstandsmenge in Milligramm, M_d , umgerechnet.

Durch Simulieren des Anwendungsfalls extrahierte Rückstände können wie folgt berechnet werden:

$$M_d = \sum_{1}^n (C_{en} \times V_{en}) \quad (1)$$

Durch erschöpfende Extraktion isolierte Rückstände können wie folgt berechnet werden:

$$M_d = \sum_{1}^n (C_{en} \times V_{en}) \times \frac{m_d}{m_s} \quad (2)$$

Dabei ist

M_d der Rückstand im Extrakt, in Milligramm;

n die Anzahl der Extraktionen;

C_e der Anteil an EO in Milligramm je Milliliter des Extrakts, abgeleitet aus der Standardkurve;

V_e das Volumen des Extrakts, in Milliliter;

m_d die Masse des gesamten Produkts, in Gramm;

m_s die Masse der Probe, in Gramm.

ANMERKUNG Das gilt nur, wenn ein Teil des Produktes einer Extraktion unterzogen wurde.

4.4.7.2 Berechnung der durchschnittlichen abgegebenen Dosis, M_{add} , für den Vergleich mit den zulässigen Grenzwerten in 4.3

Bei Produkten mit Langzeitkontakt wird die durchschnittliche abgegebene Dosis, M_{add} , in Milligramm je Tag, wie folgt berechnet:

$$M_{\text{add}} = \frac{M_{\text{d}}}{25\,000} \quad (3)$$

Dabei ist

25 000 die Anzahl der Tage je Lebenszeit;

M_{d} der Rückstand im Extrakt, in Milligramm.

Produkte mit Langzeitkontakt müssen auch die nachstehend berechneten Grenzwerte für längeren und kurzzeitigen Kontakt einhalten.

Für Produkte mit längerem Kontakt gilt:

$$M_{\text{add}} = \frac{M_{\text{d}}}{30} \quad (4)$$

Dabei ist

30 die Anzahl der Tage je Monat;

M_{d} der Rückstand im Extrakt, in Milligramm.

Produkte mit längerem Kontakt müssen auch die nachstehend berechneten Grenzwerte für kurzzeitigen Kontakt einhalten.

Für Produkte mit kurzzeitigem Kontakt gilt:

$$M_{\text{add}} = M_{\text{d}} \quad (5)$$

5 Freigabe von Produkten

5.1 Allgemeines

Übereinstimmung des Produktes mit diesem Teil von ISO 10993 ist gegeben, wenn ein Produkt die Anforderungen bezüglich EO, und gegebenenfalls ECH, erfüllt. Liegen ausreichende Versuchsergebnisse zur Diffusionskinetik der Rückstände vor, so lassen sich Produkte zum Zweck der qualitätssichernden Prüfung aufgrund einer Ähnlichkeit des Materials, des Herstellungsverfahrens und des Gebrauchs unter Umständen zu Gruppen zusammenfassen (siehe Anhang D).

Zur Chargenfreigabe von mit EO sterilisierten Produkten ist eines der beiden Verfahren in 5.2 bzw. 5.3 anzuwenden.

5.2 Produktfreigabe ohne Dissipationskurvendaten

Wenn für ein Produkt keine Dissipationskurvendaten zur Verfügung stehen, darf das Produkt freigegeben werden, wenn die Übereinstimmung des Produktes mit diesem Teil von ISO 10993 gegeben ist und die Daten aus Prüfungen entsprechend den in Anhang K angegebenen Verfahren erhalten wurden und die in 4.3 dargelegten Anforderungen bezüglich EO und gegebenenfalls ECH erfüllen.

5.3 Produktfreigabe unter Verwendung von Dissipationskurven der Rückstände

Anhand von Dissipationskurven wird die nach der Sterilisation erforderliche Zeitdauer bestimmt, innerhalb derer Produkte bzw. Produktfamilien die Rückstandsgrenzwerte nach 4.3, insbesondere für EO, erreichen müssen. Die Marktfreigabe der Produkte muss auf der Grundlage von zuvor festgelegten Zeiten nach der Sterilisation und Bedingungen erfolgen, die mittels experimentell bestimmter Dissipationskurven so definiert wurden, dass die in 4.3 angegebenen EO-Rückstandsgrenzwerte für das Produkt sichergestellt sind. Die in Anhang D aufgeführten Faktoren, die die Produktbelüftung beeinflussen, sind zu berücksichtigen, indem aus verschiedenen Jahreszeiten stammende Sterilisiergutdaten aus Belüftung oder Quarantänelagerung zusammengeführt werden, wenn die Belüftungstemperaturen schwanken. Die erneute Sterilisation des Medizinproduktes und die Anwesenheit weiterer EO-sterilisierter Medizinprodukte in angrenzenden Bereichen ist bei der Gewinnung experimenteller Daten zur Erstellung von Dissipationskurven zu berücksichtigen.

Die Freigabe von Produkten, die unter kontrollierten Bedingungen, wie in ISO 11135-1 beschrieben, hergestellt und sterilisiert wurden, darf erfolgen, wenn Daten aus mindestens drei Sterilisationschargen, die zu verschiedenen Zeiten sterilisiert wurden, zusammengeführt werden. **[AC]** Die Abgabe von EO aus den meisten Werkstoffen und Produkten folgt einer Kinetik 1. Ordnung, d. h. ($\ln [EO]$) zum Zeitpunkt ∞ nach der Sterilisation. **[AC]** Wird der natürliche Logarithmus der experimentell ermittelten EO-Konzentration gegen die Zeitdauer nach der Sterilisation aufgetragen, so wird eine Gerade erhalten. Die Zeitdauer nach der Sterilisation, bei der die mittlere Regressionsgerade den maximal zulässigen Rückstandswert schneidet, bildet dann die Grundlage für die Freigabe. Diese Vorgehensweise darf auf Produkte angewendet werden, die für das nachstehend beschriebene anzuwendende Verfahren nicht in ausreichender Anzahl sterilisiert sind (Anzahl der Sterilisationsläufe), oder sie darf angewendet werden, während die Daten der beschriebenen Dissipationskurven gesammelt werden. Es können verschiedene alternative Verfahren angewendet werden; zum Beispiel kann, wenn Dissipationskurven erstellt wurden, mit denen Proben geprüft werden, nachdem die Rückstandsgrenzwerte eingehalten wurden, die Interpolation der Dissipationskurve angewendet werden, um die Freigabe des Produkts nach der Sterilisation zu erreichen.

Eine Regressionsanalyse der zu ausreichend vielen Zeitpunkten gesammelten Daten von mindestens drei Sterilisationschargen des gleichen Produkts zur Ermittlung der Form der Dissipationskurve ermöglicht die Freigabe des Produkts bei einem berechneten oberen 95%-Vorhersagewert, L_p , für den zulässigen Rückstandsgrenzwert des Produkts. Die Konzentrations-Zeit-Diagramme für aus unterschiedlichen Werkstoffen zusammengesetzte Produkte stimmen unter Umständen nicht über den gesamten Bereich mit diesem einfachen Muster überein und erfordern möglicherweise eine andere Vorgehensweise.

Gleichungen für die Berechnung des Vorhersagewertes, L_p :

$$x_0 = \frac{y_0 - a}{b} \quad (6)$$

$$L_p = x_0 + t_\alpha \times \sqrt{\frac{(S_\alpha)^2}{b^2} \times \left[1 + \frac{1}{n} + \frac{(y_0 - y_\mu)^2}{b^2 \times \sum (x_i - x_\mu)^2} \right]} \quad (7)$$

Dabei ist

x_0	der berechnete Durchschnittswert der Freigabezeit entsprechend dem EO-Grenzwert;
y_0	der Wert des natürlichen Logarithmus des EO-Grenzwertes;
a	der Abschnitt der Regressionsgeraden, die aus der Kurve von $\ln [\text{EO}]$ gegen die Zeit α erhalten wurde;
b	der Anstieg der Regressionsgeraden;
L_p	der Vorhersagewert für einen einzelnen Vertreter des Produkts;
t_α	der Student- t -Wert bei der Signifikanz α mit $(n - 2)$ -Freiheitsgraden;
$(S_\alpha)^2$	die Restvarianz der Regressionsgeraden;
y_μ	der Durchschnittswert des natürlichen Logarithmus der EO-Werte;
n	die Anzahl der Werte;
x_i	die einzelnen Zeitpunkte nach der Sterilisation, an denen Messungen durchgeführt wurden;
x_μ	der Durchschnitt der Zeiten nach der Sterilisation;
$\sum (x_i - x_\mu)^2$	die Quadratsumme für x (Zeit).

Alle Daten, die in Übereinstimmung mit diesem Teil von ISO 10993 zur Freigabe von Medizinprodukten bestimmt werden, müssen aus Experimenten und Datenanalysen stammen, die nach gültigen Standardarbeitsanweisungen durchgeführt wurden.

Werden die in Anhang D aufgeführten Parameter des Sterilisationsverfahrens geändert, so muss ein Audit des Produktrückstandes erfolgen. Ergibt sich bei diesem Audit ein Ansteigen des Restgehalts an EO, so müssen neue Dissipationskurven für den Rückstandsgehalt ermittelt werden, um die Übereinstimmung des Produktes sicherzustellen. Ergibt sich bei diesem Audit eine Abnahme des Restgehalts an EO, so sollte die Erstellung neuer Dissipationskurven in Betracht gezogen werden.

ANMERKUNG Der Nachweis von Dissipationskurven erfolgt üblicherweise während der erneuten Validierung der Routinesterilisation in Übereinstimmung mit ISO 11135-1.

Anhang A (normativ)

Auswertung von Gaschromatogrammen

A.1 Allgemeines

In diesem Anhang werden die Mindestanforderungen an die Analysenverfahren erörtert, die zur Messung von EO und ECH eingesetzt werden. Diese Anforderungen gelten sowohl für gepackte Säulen als auch für Kapillarsäulen von Gaschromatographiesystemen.

A.2 Hintergrund

Diese Anforderungen werden in Handbüchern der Gaschromatographie erörtert und sollten vor ihrer Anwendung bei jedem Analysenverfahren von den Analytikern beachtet werden. Außerdem werden Übersichtsarbeiten über Nachweisgrenzen empfohlen, siehe Referenzen [15], [35] und [74].

A.3 Symbole

Die Symbole aus Tabelle A.1 werden in Bild A.1 und Bild A.2 verwendet.

Tabelle A.1 — Symbole

Symbol	Beschreibung
f	Abstand vom Peakmaximum bis zur Peakvorderfront
k'	Kapazitätsfaktor
R	Auflösung
T	Tailingfaktor
t	Retentionszeit des entsprechenden Rückstandspeaks (EO oder ECH)
t_a	Retentionszeit für einen nicht zurückgehaltenen Bestandteil, wie z. B. Luft, der die Trennsäule ohne Verzögerung durchläuft
t_1, t_2	Retentionszeit der chromatographischen Peaks 1 und 2, dabei ist t_1 der EO-(oder ECH-)Peak und t_2 ein unmittelbar angrenzender Peak ist
W_1, W_2	Breite der Peaks 1 bzw. 2, extrapoliert auf die Nulllinie und angegeben in derselben Einheit wie die Retentionszeit
$W_{0,05}$	Peakbreite bei 5 % Peakhöhe

A.4 Mindestanforderungen

A.4.1 Es wird empfohlen, dass bei diesen Verfahren die folgenden Mindestanforderungen an diese Parameter eingehalten werden (siehe Bild A.1 und Bild A.2).

Die Auflösung, R , wie folgt berechnet,

$$R = 2 \frac{(t_2 - t_1)}{(W_2 + W_1)} \quad (\text{A.1})$$

muss für die Quantifizierung der Peakfläche oder Peakhöhe $\geq 2,0$ sein.

Alternativ kann die folgende Gleichung für die Berechnung des Kapazitätsfaktors, k' , nützlich sein, der größer 1,5 für hochauflösende Peaks sein muss:

$$k' = \frac{t}{t_a} - 1 \quad (\text{A.2})$$

Das durch die folgende Gleichung angegebene Tailing, T , muss für die EO- und ECH-Peaks kleiner oder gleich 1,8 sein:

$$T = \frac{W_{0,05}}{2f} \quad (\text{A.3})$$

A.4.2 Die relative Abweichung der Standardkurve (RSD) sollte 5 % für EO und ECH für den Bereich der verwendeten Standards nicht übersteigen, siehe Referenzen [13] und [14].

$$RSD = \left(\frac{\sigma}{\lambda} \right) \times 100 \quad (\text{A.4})$$

AC

$$\sigma^2 = \frac{\left(\sum y^2 - \frac{(\sum y)^2}{n} \right) - S \times \left(\sum xy - \frac{(\sum x \sum y)}{n} \right)}{n - 2} \quad (\text{A.5})$$

$$\lambda = \frac{\sum y}{n} \quad (\text{A.6})$$

AC

Dabei ist

- n die Gesamtanzahl der beurteilten Proben;
- y die chromatographische Peakfläche oder Peakhöhe;
- λ der Mittelwert;
- x die Konzentration des Standards;
- σ die Standardabweichung;
- σ^2 die Varianz;
- S der Anstieg der nach dem Verfahren der kleinsten Quadrate erstellten Regressionsgeraden für die Standardkurve.

Diese Kriterien sind für die dreifache Analyse von mindestens drei Standards berechnet, die so hergestellt wurden, dass sie den zu erwartenden linear-dynamischen Bereich jeder der für die Analyse von EO und ECH eingesetzten Standardkurven abdecken.

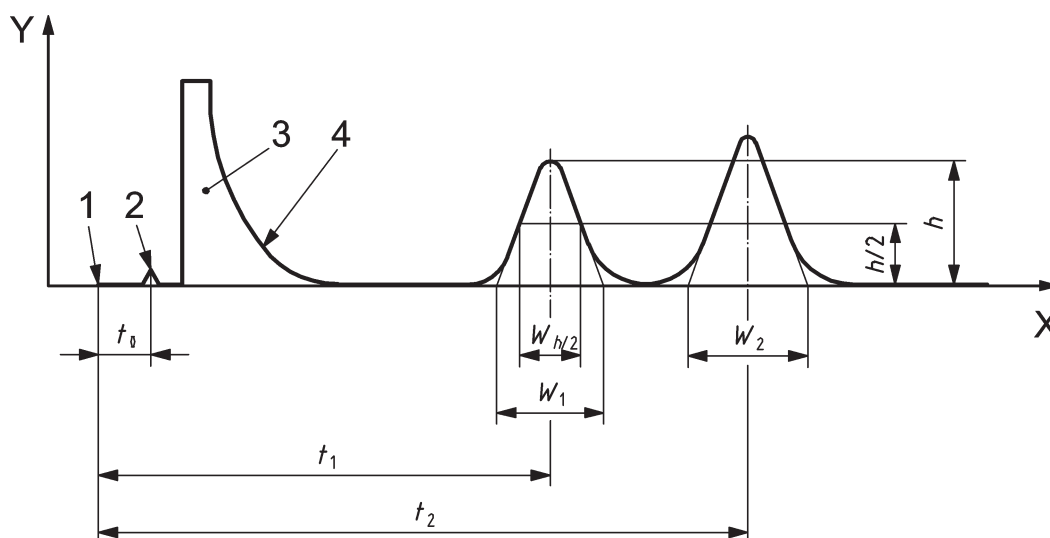
A.5 Nulllinie des Gaschromatogramms

Außerdem wird empfohlen, dass die Nulllinie eines Chromatogramms nach jedem Durchgang um nicht mehr als 5 % von der anfänglichen Nulllinie abweicht.

A.6 Hilfsmittel

Für den Fall, dass Änderungen an diesen Analysenverfahren erforderlich erscheinen, wird vorgeschlagen, folgende Informationsquellen zu nutzen:

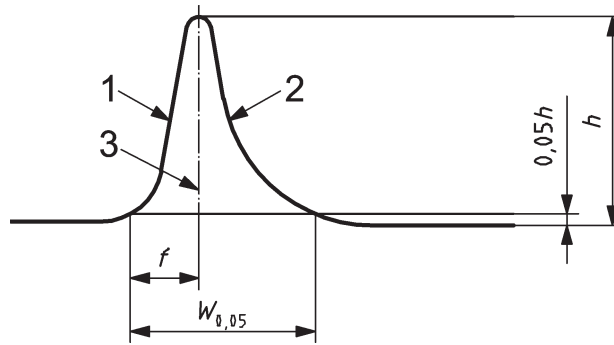
- das Handbuch des Herstellers für den eingesetzten Gaschromatographen;
- die zahlreichen Lehrbücher über Gaschromatographie.



Legende

- X Zeit
Y Detektor-Response
1 Injektion
2 Luftpeak
3 Lösungsmittelpeak
4 Rückseite des Lösungsmittelpeaks

Bild A.1 — Chromatographische Trennung zweier Substanzen



Legende

- 1 Peak(vorder)front
- 2 Peakrückseite
- 3 Peakmaximum

Bild A.2 — Asymmetrischer chromatographischer Peak

Anhang B (informativ)

Gaschromatographische Bestimmung von EO und ECH

B.1 Chromatographische Verfahren

B.1.1 Herstellung von Standards

Die Analytiker sollten die Stabilität der von ihnen zur Kalibrierung des/der chromatographischen Verfahren(s) verwendeten Standards bestimmen und sicherstellen, dass die Standards nach Ablauf des festgelegten Verfalldatums nicht mehr verwendet werden.

B.1.2 Allgemeines

Im Folgenden wird die Herstellung von Standards für die Gaschromatographie beschrieben. Gewöhnlich stehen zwei Alternativen zur Verfügung:

- a) die Verwendung von fertigen, handelsüblichen Standards:
- b) die Herstellung von Standards, entweder volumetrisch durch Verdünnen eines bekannten Volumens von gasförmigem EO oder gravimetrisch durch Verdünnen einer bekannten Masse von flüssigem EO. In allen Fällen muss eine Standardkurve erstellt werden, in der die Peakhöhe oder die Peakfläche gegen die EO-Konzentration aufgetragen ist.

ANMERKUNG Der durch die Software von rechnergesteuerten gaschromatographischen Geräten kompilierte Response in Form der Peakfläche ist präziser als das Messen der Peakhöhe im Zusammenhang mit der Bestimmung der EO-Konzentrationen.

Beispiele für Verfahren, die zur Herstellung von EO- und ECH-Standards angewendet werden, sind in Anhang J angeführt.

B.2 Kriterien für die Validierung von gaschromatographischen Verfahren

B.2.1 Allgemeiner Überblick

Zur quantitativen Bestimmung von Ethylenoxid in Extrakten sind viele Verfahren geeignet. Eine Reihe von Verfahren zur erschöpfenden Extraktion mit anschließender Gaschromatographie (GC) zur Bestimmung von EO sind in der Literatur beschrieben worden. Es gibt jedoch wahrscheinlich ebenso viele unveröffentlichte Verfahren zur Bestimmung von Restethylenoxidgehalten, und aufgrund der Vielfalt von Medizinprodukten sind die veröffentlichten Verfahren möglicherweise nicht für alle Medizinprodukte gleichermaßen geeignet. Daher kann jedes Verfahren angewendet werden, dessen Eignung zur Analyse erwiesen ist und das die in diesem Teil von ISO 10993 beschriebenen Leistungskriterien erfüllt.

Zur Analyse geeignet ist ein Verfahren, das ausreichend Genauigkeit, Präzision, Selektivität, Linearität, Robustheit und Empfindlichkeit aufweist, um den festgelegten EO-Gehalt in einem Medizinprodukt zu bestimmen, das auf die Einhaltung der in 4.3 dargelegten Rückstandsgrenzwerte untersucht werden soll und das auf das zu analysierende Medizinprodukt anwendbar ist. ^[A1] Eine Anleitung zur Validierung von Analysenverfahren ist in zahlreichen Leitlinien verfügbar, unter anderem in ICH Q2 (R2) (siehe Literaturhinweise). ^[A1]

In der Literatur wurde eine Anzahl von Analysenverfahren zur Beurteilung des Gehalts an EO- und ECH-Rückständen behandelt (siehe Literaturhinweise). ^[A1] *gestrichener Text* ^[A1]

B.2.2 Genauigkeit

Die Genauigkeit ist das Ausmaß der Annäherung der mit dem Prüfverfahren erhaltenen Prüfergebnisse an den wahren Wert. Die Genauigkeit wird in Bezug auf die Wiederfindung angegeben, der gemessene Wert wird als prozentualer Anteil des Bezugswertes oder des wahren Wertes dargestellt. Sie erfordert den Vergleich des Messwertes des Prüfverfahrens mit einem bekannten Wert. Der bekannte Wert kann von einem Analyten mit bekannter Reinheit oder von aufgestockten Proben erhalten werden.

Aufgestockte Proben als Mittel zur Bestimmung der Genauigkeit können als prozentuale Wiederfindung einer bekannten hinzugefügten Menge eines Analyten in der Probe angegeben werden. Bei EO ist dieses Verfahren zur Bestimmung der Genauigkeit jedoch aufgrund der Flüchtigkeit dieser Verbindung äußerst schwer durchführbar. Als Alternative wird die Verwendung von handelsüblichen zertifizierten Standards empfohlen. Folglich ist das Ausmaß der Genauigkeit der Mittelwert der Messergebnisse dividiert durch den Bezugswert unter Angabe des Vertrauensbereichs. In jedem der Fälle kann die prozentuale Wiederfindung wie folgt berechnet werden:

$$R = \frac{R_0 \times 100}{a \text{ oder } t_v} \quad (\text{B.1})$$

Dabei ist

- R die Wiederfindung in Prozent;
 R_0 das erhaltene Ergebnis;
 a oder t_v der Bezugswert oder der wahre Wert.

Die Genauigkeit sollte unter Verwendung von mindestens neun Bestimmungen bei mindestens drei Konzentrationen, die den festgelegten Bereich erfassen, (d. h. drei Wiederholungen bei jeweils drei verschiedenen Konzentrationen) beurteilt werden.

B.2.3 Präzision

B.2.3.1 Überblick

Präzision ist das Ausmaß der gegenseitigen Annäherung von Datenwerten für eine Anzahl von Messungen unter denselben analytischen Bedingungen. Die Präzision umfasst drei Bestandteile: Wiederholpräzision, Präzision unter Zwischenbedingungen und Vergleichpräzision.

B.2.3.2 Wiederholpräzision

Die Wiederholpräzision kann unter Verwendung von mindestens neun Bestimmungen, die den festgelegten Bereich von verwendeten Standards erfassen, (d. h. drei Wiederholungen bei jeweils drei verschiedenen Konzentrationen) beurteilt werden. Die vorstehend in B.2.2 bei der Ermittlung der Genauigkeit des Verfahrens erhaltenen Daten können für die Beurteilung der Wiederholpräzision verwendet werden.

Die Wiederholpräzision kann als die relative Standardabweichung (Variationskoeffizient) der Peakfläche, wie in Gleichung (A.4) festgelegt, berechnet werden.

Die RSD in % für EO und ECH sollte für den Bereich der eingesetzten Standards 5 % nicht überschreiten. Die RSD in % wird wie in A.4.2 beschrieben berechnet.

B.2.3.3 Präzision unter Zwischenbedingungen

Die Präzision unter Zwischenbedingungen kann beurteilt werden, indem die Auswirkungen von zufälligen Ereignissen auf die Präzision des Analysenverfahrens ermittelt werden. Zu den Beispielen für zufällige Ereignisse gehören Tage, Analytiker, Geräte usw. Es besteht nicht die Notwendigkeit, diese Ereignisse einzeln zu untersuchen. Die Anwendung eines Versuchsplans (Grundgerüst) wird unterstützt.

Als Minimum werden nach B.2.2, Genauigkeit, für zwei getrennte Ereignisse erhaltene Daten empfohlen, um die Präzision des Prüfverfahrens unter Zwischenbedingungen anzugeben. Die Standardabweichung, die relative Standardabweichung (Variationskoeffizient) und das Vertrauensintervall sollten im Prüfbericht angegeben werden.

B.2.3.4 Robustheit/Vergleichpräzision

Die Robustheit eines Analysenverfahrens ist das Ausmaß der Vergleichpräzision von Prüfergebnissen, die durch Analyse derselben Proben unter einer Vielzahl von Bedingungen, wie z. B. verschiedene Labors, verschiedene Analytiker, verschiedene Geräte, verschiedene Lose von Reagenzien, verschiedene Prüfdauern, verschiedene Prüftemperaturen, verschiedene Tage usw., erhalten wurden. Die Robustheit wird üblicherweise als das Fehlen eines Einflusses von betriebstechnischen und umgebungsbedingten Variablen des Analysenverfahrens auf die Prüfergebnisse angegeben. Die Robustheit ist ein Maß für die Vergleichpräzision von Prüfergebnissen bei sich verändernden Bedingungen, die üblicherweise von Labor zu Labor und von Analytiker zu Analytiker erwartet werden.

Da die Validierung des Verfahrens zur Einführung einer neuen Säule oder eines neuen Verfahrens in einem einzelnen Labor durchgeführt wird, kann dieser Teil der Validierung durch eine Kombination verschiedener Analytiker, verschiedener Tage, verschiedener Geräte usw. erfolgen. Die Vergleichpräzision wird normalerweise nicht erwartet, wenn eine Präzision unter Zwischenbedingungen vorliegt. Die Ringversuche sind in diesem Teil nicht von Bedeutung.

B.2.4 Linearität

Die Linearität ist ein Maß für die Korrelation zwischen dem verfahrensbedingten Response und der Konzentration des Analyten. Die Linearität sollte über den gesamten Bereich der verwendeten Standards festgestellt werden. Die Regressionsanalyse der Standardkonzentration gegen Peakhöhe oder Peakfläche sollte unter Verwendung von mindestens fünf Konzentrationen durchgeführt werden.

Der Analytiker sollte die Linearität der Kalibrierdaten zusammen mit der Vergleichpräzision des Anstiegs und des Schnittpunktes bestimmen. Der Korrelationskoeffizient der Standardkurve sollte mindestens 0,95 betragen.

B.2.5 Nachweisgrenze des Verfahrens (MDL, en: method detection limit)

B.2.5.1 Überblick

Die Nachweisgrenze des Verfahrens ist die kleinste Menge, die mit einer annehmbaren statistischen Sicherheit nachgewiesen werden kann. Die Nachweisgrenze kann durch Analyse von Proben mit bekannten Analytkonzentrationen und durch Ermitteln der Mindestkonzentration, bei der der Analyt zuverlässig nachgewiesen werden kann, bestimmt werden.

Es gibt viele Möglichkeiten, die Nachweisgrenze des Verfahrens zu bestimmen. Es sind möglicherweise auch andere Ansätze als die nachstehend angeführten annehmbar.

B.2.5.2 MDL auf der Grundlage des Signal-Rausch-Verhältnisses

Die Bestimmung des Signal-Rausch-Verhältnisses erfolgt durch den Vergleich der gemessenen Signale von Proben mit bekannten geringen Analytkonzentrationen mit den Signalen von Blindproben und die Ermittlung der Mindestkonzentration, bei der der Analyt zuverlässig nachgewiesen werden kann. Ein Signal-Rausch-Verhältnis von 3:1 ist im Allgemeinen zulässig.

B.2.5.3 MDL auf der Grundlage der Standardabweichung des Responses

Zur Bestimmung der Nachweisgrenze des Verfahrens ist ein Standard des interessierenden Analyten mit bekannter Konzentration in der Nähe der geschätzten MDL herzustellen, und die Standardabweichung von sieben Injektionen des Standards ist zu bestimmen.

$$\text{MDL} = s \times t \quad (\text{B.2})$$

Dabei ist

- s die Standardabweichung der Injektionen;
- t der Student- t -Wert bei $(n - 1)$ Freiheitsgraden bei einem 99-%-Vertrauensniveau.

B.2.6 Bestimmungsgrenze (QL, en: quantitation limit)

B.2.6.1 Überblick

Die Bestimmungsgrenze wird im Allgemeinen durch die Analyse von Proben mit bekannten Analytkonzentrationen und durch Ermitteln der Mindestkonzentration, bei der der Analyt mit annehmbarer Genauigkeit und Präzision quantifiziert werden kann, bestimmt.

Es gibt viele Möglichkeiten, die Bestimmungsgrenze zu ermitteln. Es sind möglicherweise auch andere Ansätze als die nachstehend angeführten annehmbar.

B.2.6.2 QL auf der Grundlage des Signal-Rausch-Verhältnisses

Die Bestimmung des Signal-Rausch-Verhältnisses erfolgt durch den Vergleich der gemessenen Signale von Proben mit bekannten geringen Analytkonzentrationen mit den Signalen von Blindproben und die Ermittlung der Mindestkonzentration, bei der der Analyt zuverlässig quantifiziert werden kann. Ein Signal-Rausch-Verhältnis von 10:1 ist im Allgemeinen zulässig.

B.2.6.3 QL auf der Grundlage der Standardabweichung des Responses

Die Bestimmungsgrenze kann wie folgt angegeben werden:

$$\text{QL} = 5 \times \text{MDL} \quad (\text{B.3})$$

Anhang C (informativ)

Flussdiagramm und Anleitung für die Anwendung dieses Teils der ISO 10993-Normenreihe zur Bestimmung von EO- und ECH-Rückständen in Medizinprodukten

C.1 Hintergrund

Dieser Anhang stellt eine Anleitung für die Anwendung von bestimmten Teilen der ISO 10993-Reihe zur biologischen Beurteilung von Medizinprodukten bereit, die mit Ethylenoxid (EO) sterilisiert wurden. Der vorliegende Anhang behandelt in erster Linie die Anwendung dieses Teils von ISO 10993, teilweise wird jedoch auch eine Anleitung für die anderen Teile der ISO 10993-Reihe gegeben.

Dieser Teil von ISO 10993 legt die Anforderungen bei der Festlegung der zulässigen Grenzwerte für EO-Rückstände und die Analysenverfahren zum Nachweis, dass die zulässigen Grenzwerte von einem mit EO sterilisierten Produkt eingehalten werden, fest. **A1** Es werden auch die maximal zulässigen Grenzwerte für Rückstände von Ethylenchlorhydrin festgelegt, wenn in mit EO sterilisierten Medizinprodukten ECH nachgewiesen wurde, und zwar im Falle der Anwendung eines Medizinprodukts bei einem Erwachsenen mit der Körpermasse $m_b = 70$ kg und bei CEF = 0,2 und PEF = 1,0 (Voreinstellungsfaktoren). **A1** Für EG wurden keine Grenzwerte für die Exposition festgelegt, weil aus der Risikobeurteilung ersichtlich ist, dass, wenn die EO-Rückstände überwacht werden, es unwahrscheinlich ist, dass biologisch signifikante Rückstände von EG auftreten. Die an den Patienten abgegebene Dosis ist die Grundlage für die Festlegung der zulässigen Grenzwerte und des Referenzverfahrens zum Nachweis der Übereinstimmung mit diesem Teil von ISO 10993. Im zweiten Absatz der Einleitung wird darauf hingewiesen, dass bei der Entwicklung und Konstruktion eines Produktes alternative Werkstoffe und Sterilisationsverfahren berücksichtigt werden sollten, um die Exposition mit EO-Rückständen möglichst gering zu halten.

Zusätzlich zur Erfüllung der Anforderungen von diesem Teil von ISO 10993 muss ein mit EO sterilisiertes Produkt die Anforderungen an biologische Prüfungen nach anderen Teilen der ISO 10993-Reihe erfüllen. Die Anforderungen nach den anderen Teilen der ISO 10993-Reihe sollten auch berücksichtigt werden.

In bestimmten Fällen (z. B. bei schweren chirurgischen Eingriffen) verändert die lebenserhaltende Art der Therapie die Risiko-Nutzen-Analyse der Anwendung eines mit EO sterilisierten Medizinproduktes beträchtlich. Die in 4.3 angegebenen Grenzwerte für die Exposition beruhen auf Risiko und Nutzeffekt unter weniger kritischen Umständen. Infolgedessen besteht in lebensbedrohenden Situationen, in denen es nicht möglich ist, die festgelegten Grenzwerte einzuhalten, ein gewisser Spielraum für eine gelockerte Anwendung der vorgeschlagenen Grenzwerte.

Dieser Anhang enthält ein Flussdiagramm, das dafür vorgesehen ist, einen Anwender beim Verstehen der bei der Anwendung dieses Dokuments notwendigen Schritte zu unterstützen. In diesem Flussdiagramm sind die Entscheidungspunkte dargestellt und es wird eine Anleitung für die Auswahl geeigneter Tätigkeiten für die Fälle gegeben, bei denen in diesem Dokument Alternativen angeführt sind. Ein Teil der Anleitung stellt ein praktisches Instrument zur Anwendung dieses Dokuments auf verschiedene Produkte auf der Grundlage verschiedener Faktoren dar, wie z. B. Art der Exposition, Dauer der Exposition, Häufigkeit der Anwendung, besondere Situationen der Anwendung (wie z. B. in 4.3.6 angeführt) und Produktgröße. Das Flussdiagramm wird durch einen ausführlicheren Text ergänzt. Außerdem ist in Tabelle C.1 eine kurze Zusammenfassung der zulässigen Grenzwerte für Medizinprodukte in verschiedenen Kategorien angeführt.