

DIN EN 455-5

ICS 11.140

Einsprüche bis 2023-05-24

Entwurf**Medizinische Handschuhe zum einmaligen Gebrauch –
Teil 5: Extrahierbare chemische Rückstände;
Deutsche und Englische Fassung prEN 455-5:2023**

Medical gloves for single use –
Part 5: Extractable chemical residues;
German and English version prEN 455-5:2023

Anwendungswarnvermerk

Dieser Norm-Entwurf mit Erscheinungsdatum 2023-03-24 wird der Öffentlichkeit zur Prüfung und Stellungnahme vorgelegt.

Weil die beabsichtigte Norm von der vorliegenden Fassung abweichen kann, ist die Anwendung dieses Entwurfs besonders zu vereinbaren.

Stellungnahmen werden erbeten

- vorzugsweise online im Norm-Entwurfs-Portal von DIN unter www.din.de/go/entwuerfe bzw. für Norm-Entwürfe der DKE auch im Norm-Entwurfs-Portal der DKE unter www.entwuerfe.normenbibliothek.de, sofern dort wiedergegeben;
- oder als Datei per E-Mail an named@din.de möglichst in Form einer Tabelle. Die Vorlage dieser Tabelle kann im Internet unter www.din.de/go/stellungnahmen-norm-entwuerfe oder für Stellungnahmen zu Norm-Entwürfen der DKE unter www.dke.de/stellungnahme abgerufen werden;
- oder in Papierform an den DIN-Normenausschuss Medizin (NAMed), 10772 Berlin oder Am DIN-Platz, Burggrafenstr. 6, 10787 Berlin.

Die Empfänger dieses Norm-Entwurfs werden gebeten, mit ihren Kommentaren jegliche relevanten Patentrechte, die sie kennen, mitzuteilen und unterstützende Dokumentationen zur Verfügung zu stellen.

Gesamtumfang 61 Seiten

DIN-Normenausschuss Medizin (NAMed)

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (prEN 455-5:2023) wurde vom Technischen Komitee CEN/TC 205 „Nicht aktive Medizinprodukte“ erarbeitet, dessen Sekretariat von DIN (Deutschland) gehalten wird.

Das zuständige nationale Normungsgremium ist der Arbeitsausschuss NA 063-01-05 AA „Medizinische Einmalhandschuhe“ im DIN-Normenausschuss Medizin (NAMed).

Um Zweifelsfälle in der Übersetzung auszuschließen, ist die englische Originalfassung beigelegt. Die Nutzungsbedingungen für den deutschen Text des Norm-Entwurfes gelten gleichermaßen auch für den englischen Text.

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

Medizinische Handschuhe zum einmaligen Gebrauch – Teil 5: Extrahierbare chemische Rückstände

Medical gloves for single use – Part 5: Extractable chemical residues

Inhalt

	Seite
Europäisches Vorwort	4
Einleitung	5
1 Anwendungsbereich	6
2 Normative Verweisungen	6
3 Begriffe	6
4 Anforderungen	8
4.1 Allgemeines	8
4.2 Chemikalien	8
4.3 Herauslösbare Chemikalien	9
4.4 Beschilderung	9
5 Prüfverfahren	9
5.1 Allgemeines	9
5.2 Herauslösbare Chemikalien	9
5.3 Extraktions- und Bestimmungsverfahren	9
6 Prüfbericht	10
Anhang A (normativ) Übersicht über Verfahren zur Bestimmung von mit Lösemitteln extrahierbaren Chemikalien in medizinischen Handschuhen	11
A.1 Allgemeines	11
A.2 Kurzbeschreibung	11
A.3 Verfahren	11
A.3.1 Herstellung von Standardlösungen	11
A.3.2 Verfahren zur Extraktion von Handschuhen	11
A.3.3 Chemische Trennung	12
A.3.4 Quantifizierung von Chemikalien	12
Anhang B (normativ) Übersicht über Verfahren zur Bestimmung von herauslösbaren Chemikalien in medizinischen Handschuhen	13
B.1 Allgemeines	13
B.2 Kurzbeschreibung	13
B.3 Reagenzien	13
B.3.1 Allgemeines	13
B.3.2 Extraktionslösung	13
B.4 Geräte	13
B.5 Verfahren	14
B.5.1 Allgemeines	14
B.5.2 Extraktionsverfahren	14
B.5.3 Chemische Standards	14
B.5.4 Chemische Trennung	15
B.5.5 Quantifizierung von Chemikalien	15
Anhang C (normativ) Bekannte Kontaktallergene in medizinischen Handschuhen	16
Anhang D (informativ) Validierung von Prüfverfahren	18
Anhang E (informativ) Analyse von chemischen Rückständen mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC), Verfahren 1	19
E.1 Allgemeines	19
E.2 Chemikalien	19
E.3 Lösungen	19
E.4 Geräte	19
E.5 Verfahren	20
E.6 Verweisungen	20
Anhang F (informativ) Analyse von chemischen Rückständen mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC), Verfahren 2	21
F.1 Allgemeines	21

F.2	Chemikalien	21
F.3	Lösungen	21
F.4	Geräte	21
F.5	Verfahren	22
F.6	Verweisungen	22
Anhang G (informativ) Analyse von chemischen Rückständen mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC), Verfahren 3		23
G.1	Allgemeines	23
G.2	Chemikalien	23
G.3	Lösungen	23
G.4	Geräte	23
G.5	Verfahren	23
G.6	Verweisungen	24
Anhang H (informativ) Beispiel für das Verfahren der erschöpfenden Extraktion		25
H.1	Allgemeines	25
H.2	Extraktionsmittel	25
H.3	Geräte	25
H.4	Verfahren	25
Anhang ZA (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen der abzudeckenden Verordnung (EU) 2017/745		27
Literaturhinweise		29

Bilder

Bild B.1 — Extraktion von Handschuhen (Schnittdarstellung)	15
Bild E.1 — Typisches Chromatogramm einer chemischen Bestimmung	20
Bild G.1 — Typisches Chromatogramm des Diphenylguanidin-Standards mit geringen Verunreinigungen	24

Tabellen

Tabelle C.1 — Relevante Kontaktallergene in medizinischen Handschuhen	16
Tabelle ZA.1 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und Anhang I der Verordnung (EU) 2017/745 [ABl. L 117] und zu System- bzw. Prozessanforderungen, einschließlich derjenigen, die sich auf Qualitätsmanagementsysteme, Risikomanagement, Systeme zur Überwachung nach dem Inverkehrbringen, klinische Prüfungen, die klinische Bewertung oder die klinische Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen beziehen	28

Europäisches Vorwort

Dieses Dokument (prEN 455-5:2023) wurde vom Technischen Komitee CEN/TC 205 „Nicht aktive Medizinprodukte“ erarbeitet, dessen Sekretariat von DIN gehalten wird.

Dieses Dokument ist derzeit zur CEN-Umfrage vorgelegt.

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

Zum Zusammenhang mit EU-Richtlinien/Verordnungen siehe informativen Anhang ZA, der Bestandteil dieses Dokuments ist.

EN 455 besteht unter dem allgemeinen Titel „Medizinische Handschuhe zum einmaligen Gebrauch“ aus den folgenden Teilen:

- Teil 1: Anforderungen und Prüfung auf Dichtheit;
- Teil 2: Anforderungen und Prüfung der physikalischen Eigenschaften;
- Teil 3: Anforderungen und Prüfung für die biologische Bewertung;
- Teil 4: Anforderungen und Prüfung zur Bestimmung der Mindesthaltbarkeit;
- Teil 5: Extrahierbare chemische Rückstände.

Eine Liste aller Teile der Normenreihe ist auf der CEN-Website abrufbar.

Einleitung

Seit Jahren wird mit unterschiedlichen Prävalenzen über unerwünschte Reaktionen auf chemische Rückstände in medizinischen Handschuhen berichtet. Diese Chemikalien sind Teil des Herstellungsprozesses, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Akzeleratoren, Aktivatoren, Antioxidantien oder Anziehhilfen. Die Reaktionen reichen von Hautreizungen bis zu Kontaktdermatitis, einschließlich allergischer Reaktionen vom Typ IV. Diese Wirkungen sind auf den Bereich beschränkt, in dem der Kontakt mit den schädigenden Chemikalien stattfindet, und zeigen im Gegensatz zu allergischen Reaktionen vom Typ I keine systemischen, nicht lokal begrenzten Wirkungen. Obwohl sie sich möglicherweise negativ verändern können, führen sie nicht zu ernsteren, lebensbedrohlichen Reaktionen.

Solche unerwünschten Reaktionen sind bei Handschuhen aus allen Materialien möglich, bei deren Herstellung in irgendeiner Phase des Herstellungsprozesses chemische Zusätze verwendet werden. Faktoren, die zum Risiko einer Reaktion beitragen, sind

- die Konzentration und die Freisetzbarkeit der Chemikalien;
- die Dauer und die Häufigkeit des Hautkontakts mit Handschuhen; und
- die okklusive Eigenschaft bei der Wechselwirkung zwischen Handschuh und Haut während des Tragens der Handschuhe.

Die Normenreihe EN ISO 10993 legt Anforderungen und Prüfverfahren für die biologische Beurteilung von Medizinprodukten fest. Bisher wurden in der Norm EN ISO 10993-10 Tierversuche durchgeführt, um das Irritations- und Sensibilisierungspotenzial von Produkten in Bezug auf ihren Gehalt an chemischen Rückständen zu bestimmen. Dabei handelt es sich um ein recht einfaches Verfahren, das lediglich verhindert, dass Produkte von schlechter Qualität, die einen zu hohen Gehalt an bioverfügbaren Chemikalien enthalten, auf den Markt gelangen. Es kann weder Veränderungen der chemischen Verfügbarkeit während der Haltbarkeitsdauer des Produkts noch das Potenzial zur Sensibilisierung oder zur Auslösung allergischer Reaktionen bei den Anwendern vorherbestimmen.

Dieses Dokument enthält Anforderungen für die quantitative Messung potenziell schädlicher extrahierbarer chemischer Rückstände in medizinischen Handschuhen als Teil eines Risikomanagementprozesses in Übereinstimmung mit der Normenreihe EN ISO 10993.

1 Anwendungsbereich

Dieses Dokument enthält Anforderungen an die Kennzeichnung von Chemikalien, die bei der Herstellung von Produkten verwendet werden, insbesondere von potenziell allergenen Stoffen, die in medizinischen Handschuhen verwendet werden und dort verbleiben. Es enthält auch Informationen über Extraktionsmedien, Extraktionsverfahren und die quantitative Bestimmung von chemischen Rückständen.

Dieses Dokument enthält keine Informationen über das allergieauslösende Potential oder die Sicherheit eines Produkts für den Anwender. Es wird erwartet, dass dies unter Berücksichtigung aller verfügbaren Daten zur Toxizität und Biokompatibilität der betreffenden Produkte als Teil eines Risikomanagementprozesses bewertet wird.

2 Normative Verweisungen

Die folgenden Dokumente werden im Text in solcher Weise in Bezug genommen, dass einige Teile davon oder ihr gesamter Inhalt Anforderungen des vorliegenden Dokuments darstellen. Bei datierten Verweisungen gilt nur die in Bezug genommene Ausgabe. Bei undatierten Verweisungen gilt die letzte Ausgabe des in Bezug genommenen Dokuments (einschließlich aller Änderungen).

FprEN 455-3:2023¹, *Medizinische Handschuhe zum einmaligen Gebrauch — Teil 3: Anforderungen und Prüfung für die biologische Bewertung*

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

EN ISO 14971:2019, *Medizinprodukte — Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte (ISO 14971:2019)*

EN ISO 20417:2021, *Medizinprodukte — Anforderungen an vom Hersteller bereitzustellende Informationen (ISO 20417:2021, korrigierte Fassung 2021-12)*

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die folgenden Begriffe.

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

— ISO Online Browsing Platform: verfügbar unter <https://www.iso.org/obp>

— IEC Electropedia: verfügbar unter <http://www.electropedia.org/>

3.1

allergen

mit dem Potenzial, eine allergische Reaktion auszulösen

Anmerkung 1 zum Begriff: Die in diesem Dokument behandelten Allergene sind solche, die eine verzögerte Reaktion der Typ IV-Kontaktdermatitis auslösen.

¹ Die Veröffentlichung von EN 455-3:2023 ist für 2023-10 geplant.

3.2

Chemikalien

zu irgendeinem Zeitpunkt während der Produktion oder Lagerung, einschließlich der Sterilisation, zugesetzte oder entstandene Substanzen, die im Endprodukt vorhanden sein können

Anmerkung 1 zum Begriff: Das kann unter anderem Gleitmittel, chemische Beschichtungen und Sterilisationsmittel beinhalten. Verschiedene chemische Inhaltsstoffe, von denen einige als Auslöser von Typ-IV-Allergien gelten, werden häufig während der Handschuhherstellung verwendet. Art und Menge der zugesetzten und verbleibenden Chemikalien sind unterschiedlich.

Anmerkung 2 zum Begriff: Für Handschuhmaterialien werden Vernetzungsmittel verwendet. Dies sind Chemikalien, die eine Vernetzung bewirken. Das Vernetzungsmittel ist meistens Schwefel oder kann ein Schwefelspender in einem als Vulkanisation bekannten Verfahren sein. Beispiele für weitere Vernetzungsmittel sind solche, die bei der Peroxid- oder Strahlungshärtung verwendet werden.

[QUELLE: EN 455-3:2015, 3.1, modifiziert – „, einschließlich der Sterilisation,“ innerhalb der Definition und Anmerkung 2 zum Begriff hinzugefügt.]

3.3

Vernetzungsmittel

Chemikalie, die eine Vernetzung bewirkt

Anmerkung 1 zum Begriff: Bei Handschuhmaterialien ist dies meistens Schwefel oder kann ein Schwefelspender in einem als Vulkanisation bekannten Verfahren sein. Beispiele für weitere Vernetzungsmittel sind solche, die bei der Peroxid- oder Strahlungshärtung verwendet werden.

3.4

herauslösbare Chemikalien

Substanzen, die durch Kontakt mit Körperflüssigkeit (Schweiß) oder anderen Flüssigkeiten aus dem Produkt extrahiert werden können

3.5

Extraktionsmedium

Flüssigkeiten zur Extraktion chemischer Rückstände aus dem Handschuh

Anmerkung 1 zum Begriff: Diese können aggressive organische Lösemittel sein, die eine intensivierte Extraktion der Zielchemikalien bewirken, das Handschuhmaterial jedoch nicht degradieren, oder eher biologisch ausgerichtete Lösungen auf der Basis von milden Lösemitteln, wässrigen oder pflanzlichen Ölen, die den Effekt des Herauslösen durch Körperflüssigkeiten des Anwenders im Handschuh nachahmen.

3.6

intensivierte Extraktion

Extraktion, die dafür vorgesehen ist, einen größeren Anteil an chemischen Bestandteilen herauszulösen als der, der mittels Extraktion unter simulierten Anwendungsbedingungen erzielt wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Es ist wichtig sicherzustellen, dass die intensivierte Extraktion keine chemische Veränderung des Materials verursacht.

[QUELLE: EN ISO 10993-12:2021, 3.4]

3.7

erschöpfende Extraktion

Extraktion, die ausgeführt wird, bis die Menge der bei einer nachfolgenden Extraktion erhaltenen extrahierbaren Substanzen, bestimmt durch gravimetrische Analyse, weniger als 10 % der bei der Anfangsextraktion nachgewiesenen Menge beträgt

[QUELLE: EN ISO 10993-12:2021, 3.5, modifiziert – Anmerkung 1 zum Begriff wurde gestrichen.]

3.8

Extraktion durch simulierte Anwendung

Extraktion, die durchgeführt wird, um die Übereinstimmung mit den Anforderungen nach ISO 10993-12 nachzuweisen, indem die Gehalte an herauslösbaren Stoffen festgestellt werden, die bei normalem Gebrauch eines Produktes an einen Patienten oder Anwender abgegeben werden können; das geschieht durch ein Extraktionsverfahren, das den Gebrauch des Produktes simuliert

[QUELLE: EN ISO 10993-12:2021, 3.14, modifiziert – „dieses Teils der ISO 10993“ wurde ersetzt durch „ISO 10993-12“ und Anmerkung 1 zum Begriff wurde gestrichen.]

3.9

Kontaktallergen

Substanz, von der bekannt ist oder vermutet wird, dass sie Typ IV-Allergien verursacht

3.10

Akzelerator

Aktivator

Chemikalie, die die für die Vernetzung (Vulkanisation) erforderlichen chemischen Reaktionen katalysiert

Anmerkung 1 zum Begriff: Ein Katalysator ist eine Substanz, die eine chemische Reaktion beschleunigt, ohne dass sie bei dem Prozess verbraucht wird.

4 Anforderungen

4.1 Allgemeines

EN ISO 10993-1:2020 beschreibt die allgemeinen Grundsätze für die biologische Beurteilung von Medizinprodukten und ist für die Auswahl geeigneter Prüfungen zu verwenden, wie in anderen Teilen der Normenreihe beschrieben.

ANMERKUNG Auf Grundlage von EN ISO 10993-1:2020 werden medizinische Handschuhe als Oberflächenprodukte mit begrenzter Kontaktdauer eingestuft. EN ISO 10993-1:2020 kombiniert die Überprüfung und Beurteilung vorliegender Daten aus allen Quellen mit, sofern erforderlich, der Auswahl und Anwendung zusätzlicher Prüfungen, so dass eine vollständige Beurteilung der biologischen Reaktionen für jedes Medizinprodukt möglich ist, die für seine Sicherheit bei der Anwendung relevant sind. Die Klassifizierung von medizinischen Handschuhen nach EN ISO 10993-1:2020 darf nicht mit den Festlegungen in der Verordnung für Medizinprodukte für diese Produkte verwechselt werden.

Es muss ein Risikomanagementprozess nach EN ISO 14971:2019 eingerichtet werden.

4.2 Chemikalien

Eine Liste der Chemikalien, die als relevante Kontaktallergene häufig in medizinischen Handschuhen enthalten sind, ist in Anhang C enthalten.

Der Hersteller muss eine Liste der in allen Stufen des Herstellungsprozesses verwendeten Chemikalien offenlegen, von denen nach dem aktuellen Stand der Technik bekannt ist oder vermutet wird, dass sie Kontaktallergene sind, d. h. eine Typ IV-Allergie auslösen können. Dazu können unter anderem Chemikalien wie Vernetzungsmittel (Vulkanisierungsmittel), Akzeleratoren, Stabilisatoren, Tenside, Antioxidantien, Weichmacher und Biozide gehören. Beispiele für solche Chemikalien sind in Anhang C angegeben.

Der Hersteller muss die Schritte nachweisen, die zur Verringerung des Risikos einer Exposition des Endanwenders gegenüber solchen Chemikalien unternommen wurden. Die Hersteller dürfen nur dann das Nichtvorhandensein einer Substanz deklarieren, wenn die Substanz in keinem Teil des Herstellungsprozesses verwendet wird. Bei der Herstellung des Produkts darf keine Verbindung verwendet werden, von der bekannt ist, dass sie eine Substanz bildet, die Gegenstand einer solchen Deklaration ist.

FprEN 455-3:2023 legt Anforderungen an Chemikalien fest, die ebenfalls eingehalten werden sollten.

4.3 Herauslösbare Chemikalien

Die Hersteller müssen Informationen über den Gehalt an extrahierbaren Kontaktallergenen in ihren Handschuhen bereitstellen, sowohl durch erschöpfende Extraktion als auch durch Extraktion durch simulierte Anwendung. Der Hersteller muss seine Verfahren validieren, um den Verfahrensgrenzwert für herauslösbare Chemikalien in den fertigen Handschuhen durch die in 5.1 dargelegten und in Anhang A und Anhang B beschriebenen Extraktionsverfahren sowie durch vollständig validierte Verfahren zur quantitativen Messung sicherzustellen. Die Dokumentation dieser Ergebnisse muss aufbewahrt werden. Die Ergebnisse der Prüfung und das angewendete Prüfverfahren müssen auf Anfrage zur Verfügung gestellt werden.

4.4 Beschilderung

Zusätzlich zu der in EN ISO 20417:2021 und prEN 455-3:2023 festgelegten Beschilderung müssen Informationen über jede der herauslösbaren bedenklichen Chemikalien entweder auf der Primärverpackung oder in einem Begleitdokument bereitgestellt werden. Der geltend gemachte Gehalt an Chemikalien in den Handschuhen muss dem nach 5.3 gemessenen Verfahrensgrenzwert entsprechen. Wenn Daten zur Extraktion durch simulierte Anwendung vorgelegt werden, muss nachgewiesen werden, dass diese auf dem ungünstigsten Fall nach einer beschleunigten Lagerung der Handschuhe bei extremen Temperaturen für 7 Tage bei 0 °C beruhen.

5 Prüfverfahren

5.1 Allgemeines

Alle Prüfverfahren, die zum Nachweis der Konformität mit diesem Dokument verwendet werden, müssen von dem Labor, das die Prüfung durchführt, validiert und dokumentiert werden.

Hinweise zur Validierung von Prüfverfahren sind in Anhang D enthalten.

5.2 Herauslösbare Chemikalien

Das Prüfverfahren für die analytische Bestimmung von herauslösbaren Chemikalien muss die folgenden Parameter festlegen:

- Bezeichnung und CAS-Nummer² der Chemikalie und Funktion, z. B. Akzeleratoren, Aktivatoren, Antioxidantien oder Anziehhilfen;
- Extraktionsmedium, ganzer Handschuh, Innenfläche des Handschuhs oder Handschuhteile;
- Extraktionsmedium, organisches Lösemittel, physiologische Kochsalzlösung, simulierter Schweiß, Pflanzenöl;
- Extraktionszeit und -temperatur;
- Mittel zum Rühren;
- Temperatur und Dauer der Vorkonditionierung;
- Trennungs- und Bestimmungsverfahren, z. B. TLC, GC, HPLC, MS, UV.

5.3 Extraktions- und Bestimmungsverfahren

Die Extraktionsverfahren sind in Anhang A und Anhang B beschrieben. Beispiele für geeignete Bestimmungsverfahren sind in Anhang E, Anhang F, Anhang G und Anhang H aufgeführt.

2 CAS-Nummer bedeutet Registriernummer des Chemical Abstracts Service.

6 Prüfbericht

Der Prüfbericht muss mindestens die folgenden Informationen enthalten:

- Verweisung auf diesen Teil von EN 455;
- den Handschuhtyp und die Chargennummer des Herstellers;
- Name und Adresse des Herstellers oder des Vertreibers und des Prüflabors, wenn unterschiedlich;
- Datum der durchgeführten Prüfung;
- Beschreibung der angewendeten Prüfverfahren;
- Prüfergebnisse.

Anhang A (normativ)

Übersicht über Verfahren zur Bestimmung von mit Lösemitteln extrahierbaren Chemikalien in medizinischen Handschuhen

A.1 Allgemeines

Dieser Anhang enthält einen Überblick über die Verfahren, die bei der Bestimmung des Gehalts an Chemikalien in einem medizinischen Handschuh, die durch Lösemittel extrahiert werden können, einzuhalten sind. Er dient dazu, das Labor durch den Prozess der intensivierten/erschöpfenden Extraktion der Chemikalien, ihrer Trennung und Quantifizierung zu führen. Es werden Verfahren und Bedingungen für den Extraktionsprozess festgelegt und alternative Verfahren für die quantitative Bestimmung vorgeschlagen. Es liegt in der Verantwortung des Labors, die Eignung der vorgeschlagenen Verfahren zu bestimmen und die Gültigkeit des Verfahrens in Bezug auf das betreffende Produkt festzustellen.

A.2 Kurzbeschreibung

Chemische Rückstände werden aus einem gemessenen Gewicht des Handschuhmaterials extrahiert, das an einer festgelegten Stelle des Handschuhs entnommen wurde. Das Extraktionsmedium wird so gewählt, dass es aggressiv gegenüber dem Handschuhmaterial ist und ein gutes Lösemittel für die fraglichen Chemikalien darstellt. Beispiele für in der Literatur weit verbreitete Lösemittel sind: Aceton, Acetonitril, Dichlormethan, Ethanol, Methanol. Die Mengen der extrahierten Chemikalien werden nach einem validierten Verfahren der chromatographischen Trennung, Detektion und Messung bestimmt. Die Ergebnisse werden in mg/Gramm oder % w/w des Handschuhmaterials berichtet.

A.3 Verfahren

A.3.1 Herstellung von Standardlösungen

Die erforderliche Menge von etwa 0,01 g jeder Chemikalie wird separat in ein 10-ml-Becherglas eingewogen und im ausgewählten Lösemittel aufgelöst.

Jede gelöste Chemikalie wird in einen 100-ml-Messkolben überführt. Das Becherglas wird mit dem Lösemittel gründlich ausgespült. Der Messkolben wird locker mit einem Stopfen verschlossen und das Gemisch einige Minuten lang beschallt oder bis die Chemikalien vollständig gelöst sind.

Die beschallte Mischung wird im Abzug abgekühlt. Der Messkolben, der das Chemikaliengemisch enthält, wird bis zur 100-ml-Marke mit Lösemittel aufgefüllt. Es wird sorgfältig gemischt.

A.3.2 Verfahren zur Extraktion von Handschuhen

Die Proben müssen aus mindestens 4 verschiedenen Handschuhen entnommen werden.

Der Probekörper darf an mehreren verschiedenen Stellen entnommen werden, z. B. an den Fingern, in der Handfläche oder am Handgelenk.

Die Hände werden vor der Handhabung jedes Handschuhs gewaschen und abgetrocknet, und die Proben werden mit einer sauberen Schere zugeschnitten.

Aus der festgelegten Probenahmefläche werden kleine Stücke von etwa 1 cm × 1 cm geschnitten und etwa 1,0 g der Handschuhprobe eingewogen.

Die Probe des Handschuhs wird in eine 100-ml-Duran-Flasche mit etwa 80 ml Lösemittel gegeben. Es ist sicherzustellen, dass der Flaschendeckel fest verschlossen ist, und die Probe wird für 1 h auf einem Schüttelgerät mit 300 Schwingungen/min geschüttelt. Nach 1 h wird die Extraktionslösung mit einem Trichter und Filterpapier (54 gehärtet) quantitativ in einen 100-ml-Messkolben übertragen. Die Duran-Flasche wird mit zwei etwa 10-ml-Portionen Lösemittel gespült und bis zur 100-ml-Marke aufgefüllt.

Die Kurzzeitstabilität aller Extrakte muss bestimmt werden, und die Extrakte müssen analysiert werden, bevor ein Abbau möglich ist.

A.3.3 Chemische Trennung

Die extrahierten Chemikalien müssen getrennt werden, bevor sie quantifiziert werden können, was normalerweise durch Chromatographie erreicht wird. Die am häufigsten verwendeten Trennverfahren sind die Dünnschichtchromatographie (TLC), die Gaschromatographie (GC) und die Hochdruckflüssigchromatographie (HPLC).

A.3.4 Quantifizierung von Chemikalien

Der Nachweis und die Quantifizierung von Chemikalien erfolgt üblicherweise mit Verfahren wie der Ultraviolett-Spektroskopie (UV) oder der Massenspektrometrie (MS).

Anhang B (normativ)

Übersicht über Verfahren zur Bestimmung von herauslösbaren Chemikalien in medizinischen Handschuhen

B.1 Allgemeines

Dieser Anhang enthält einen Überblick über die Verfahren, die bei der Bestimmung des Gehalts an herauslösbaren Chemikalien in einem medizinischen Handschuh durch Extraktion durch simulierte Anwendung einzuhalten sind. Dies ist ein Versuch, die Extraktion von Chemikalien auf die Hand des Trägers nachzuahmen. Er enthält Informationen über das Verfahren zur Extraktion der Chemikalien, ihre Trennung und Quantifizierung. Es werden Verfahren und Bedingungen für den Extraktionsprozess festgelegt und alternative Verfahren für die quantitative Bestimmung vorgeschlagen. Es liegt in der Verantwortung des Labors, die Eignung der vorgeschlagenen Verfahren zu bestimmen und die Gültigkeit des Verfahrens in Bezug auf das betreffende Produkt festzustellen.

B.2 Kurzbeschreibung

Nach der Vorkonditionierung werden unter Normbedingungen für einen festgelegten Zeitraum chemische Rückstände von den Innenflächen von zwei vollständigen Handschuhen extrahiert. Das Extraktionsmittel muss 75 % Ethanol in Wasser sein.

Die Mengen der extrahierten Chemikalien werden nach einem validierten Verfahren der chromatographischen Trennung, Detektion und Messung bestimmt. Die Ergebnisse werden in % w/w des Handschuhmaterials berichtet.

B.3 Reagenzien

B.3.1 Allgemeines

Als Wasser sollte immer bidestilliertes Wasser oder eine vergleichbare Wasserqualität verwendet werden. Alle anderen Chemikalien sollten Analysen-Qualität entsprechen.

B.3.2 Extraktionslösung

B.3.2.1 Extraktionsmittel, Ethanol (75 % w/w). 789 g Ethanol (95 % w/w) werden mit 211 g deionisiertem Wasser gemischt. Das Gemisch sollte 1 h lang mechanisch gerührt werden. Es kann jedes gleichwertige reine Ethanol verwendet werden, sofern das Extraktionsmittel in den letzten Verfahrensschritten 75 % w/w beträgt. Es wird eine ausreichende Menge für die Extraktion des Handschuhs (B.5.2), die Herstellung der chemischen Standardlösungen (B.5.3.2) und den Leerwert vorbereitet.

B.4 Geräte

B.4.1 Klammern, zum wasserdichten Verschließen der Handschuhe während der Extraktion. Es werden jeweils 2 mit Silikongummi belegte zusammenschraubbare Aluminiumstangen (siehe Bild B.1) oder 170 mm lange Kunststoffklammern für die Hämodialyse empfohlen.

B.4.2 Schüttler.

B.4.3 Zentrifugenröhrchen, 30 ml oder 50 ml Polypropylenröhrchen. Es können auch Glaskolben mit Stopfen verwendet werden.

B.4.4 100-ml-Messkolben.

B.5 Verfahren

B.5.1 Allgemeines

Die Chemikalien werden aus den Handschuhen extrahiert und die Extrakte werden durch Injektion der gefilterten Extrakte in ein HPLC-System mit Photodioden-Array-Detektor analysiert. Zur Identifizierung einzelner Chemikalien werden Retentionszeiten in Kombination mit Ultraviolett-Spektren verwendet. Die Quantifizierung erfolgt durch den Vergleich der integrierten Flächen in Chromatogrammen mit Standardlösungen.

B.5.2 Extraktionsverfahren

B.5.2.1 Acht Handschuhe derselben Größe aus derselben Charge werden in 4 Paare aufgeteilt. Im Fall von handspezifischen Handschuhen werden 4 rechte und 4 linke Handschuhe ausgewählt, die in 2 rechte und 2 linke Paare aufgeteilt werden.

Auf der Stulpe eines der Handschuhe jedes Paares wird ein Punkt markiert, der (200 ± 10) mm von der Mittelfingerspitze entfernt ist. Der Handschuh wird auf 0,1 g gewogen (m_1). Für jedes Paar wird der zweite Handschuh (mit der Innenseite nach außen) nun in den markierten Handschuh eingeführt, sodass sie genau wie in Bild B.1 a) dargestellt ineinander passen.

ANMERKUNG Die Methode für das Ineinanderschieben der Handschuhe ist nicht von entscheidender Bedeutung, vorausgesetzt, dass die Handschuhe so wenig wie möglich manipuliert werden. Die Handschuhe können mithilfe von Glasstäben in Daumen und kleinem Finger des inneren Handschuhs ineinander geschoben und anschließend die anderen drei Finger mit dem Glasstab nachgeschoben werden.

B.5.2.2 Zwischen inneren und äußeren Handschuhen werden 25 ml Extraktionsmittel (B.3.2.1) bei (23 ± 2) °C eingefüllt. Für große Handschuhe darf das Volumen auf höchstens 50 ml erhöht werden. Luftblasen werden nun so weit wie möglich entfernt und die Handschuhe mit der Klammer (B.4.1) an der 20-cm-Marke wie in Bild B.1 b) dargestellt wasserdicht verschlossen.

B.5.2.3 Die Handschuhe werden auf einem Schüttler (B.4.2) befestigt und für (5 ± 1) min bei (23 ± 2) °C geschüttelt.

B.5.2.4 Die Klammer wird entfernt und die Handschuhe werden vorsichtig getrennt.

B.5.2.5 Der Extrakt wird nun vorsichtig in ein Zentrifugenröhrchen (B.4.3) überführt. Der klare Extrakt kann bei 2 °C bis 8 °C gelagert werden, wenn er innerhalb der nächsten 48 h gemessen wird, oder ein Aliquot der Lösung kann bei –18 °C oder weniger für nicht mehr als 2 Monate bis zum Messen eingefroren werden.

B.5.2.6 Die Stulpe wird an der 20-cm-Marke von dem extrahierten äußeren Handschuh abgeschnitten, die Flüssigkeit mit einem Papiertuch abgewischt und der Handschuh bei (23 ± 2) °C getrocknet. Anschließend wird auf 0,1 g gewogen (m_2). Das Gewicht (m) des extrahierten Teils des Handschuhs wird nach Gleichung (B.1) berechnet:

$$m = m_1 - m_2 \quad (\text{B.1})$$

B.5.3 Chemische Standards

B.5.3.1 Chemische Stammlösungen

Von jeder Chemikalie wird eine Lösung mit einer nominalen Konzentration von 0,1 mg/ml durch Lösen von 10 mg jeder Chemikalie in 100 ml Extraktionsmittel (B.3.2.1) in einen 100-ml-Messkolben (B.4.4) hergestellt. Die Lösung ist unter Kühlung für 2 Tage oder eingefroren bei –18 °C für 2 Monate stabil. Das Auftauen sollte bei (23 ± 2) °C erfolgen.

ANMERKUNG Tritt nach dem Auftauen ein Präzipitat auf, kann das Röhrchen vorsichtig in warmem Wasser erwärmt oder in ein Ultraschallbad getaucht werden, bis sich das Präzipitat aufgelöst hat.

Aus der chemischen Stammlösung (B.5.3.1) werden durch serielle Verdünnung mit dem Extraktionsmittel (B.3.2.1) Lösungen mit nominalen Konzentrationen von etwa 100 µg/ml, 50 µg/ml, 20 µg/ml, 10 µg/ml, 5 µg/ml und 2 µg/ml hergestellt. Diese Konzentrationen müssen je nach der erforderlichen Empfindlichkeit für die zu untersuchenden Chemikalien möglicherweise verändert werden. Die Extraktionslösung wird als Leerwert verwendet. Die Lösungen sind gekühlt für 2 Tage oder eingefroren bei -18 °C für 2 Monate stabil. Das Auftauen sollte bei (23 ± 2) °C erfolgen.



- 1 äußerer Handschuh (Handschuh 1)
- 2 innerer Handschuh (Handschuh 2)
- 3 Extraktionsmittel
- 4 Handschuhklammer

Bild B.1 — Extraktion von Handschuhen (Schnitttdarstellung)

Die extrahierten Chemikalien müssen getrennt werden, bevor sie quantifiziert werden können, was normalerweise durch Chromatographie erreicht wird. Die am häufigsten verwendeten Trennverfahren sind die Dünnschichtchromatographie (TLC), die Gaschromatographie (GC) und die Hochdruckflüssigchromatographie (HPLC).

Der Nachweis und die Quantifizierung von Chemikalien erfolgt üblicherweise mit Verfahren wie der Ultraviolett-Spektroskopie (UV) oder der Massenspektrometrie (MS).

Anhang C
(normativ)

Bekannte Kontaktallergene in medizinischen Handschuhen

In der folgenden Tabelle C.1 sind relevante Kontaktallergene in medizinischen Handschuhen aufgeführt. Diese Liste ist nicht vollständig.

Tabelle C.1 — Relevante Kontaktallergene in medizinischen Handschuhen

CAS-Nr.	Chemische Bezeichnung	Verweisung	
	Mercaptobenzothiazol und Derivate		
149-30-4	Mercaptobenzimidazol (MBT)	Gisbau ^a	Rose ^b
155-04-4	Zink-2-Mercaptobenzimidazol (ZMBT)	Gisbau ^a	
102-77-2	Morpholinylmercaptobenzothiazol (MOR, MBS)	Gisbau ^a	Rose ^b
120-78-5	Dibenzothiazyldisulfid (MBTS)	Gisbau ^a	Rose ^b
95-33-0	N-Cyclohexyl-2-benzothiazylsulfenamid (CBS)	Gisbau ^a	Rose ^b
4979-32-2	N,N-Dicyclohexylbenzothiazol-2-sulfenamid (DCBS)	Gisbau ^a	
	Dithiocarbamate		
14324-55-1	Zinkdiethyldithiocarbamat (ZDC, ZDEC)	Gisbau ^a	Rose ^b
136-23-2	Zinkdibutyldithiocarbamat (ZBC, ZDBC)	Gisbau ^a	Rose ^b
137-30-4	Zinkdimethyldithiocarbamat (Ziram, ZDMC)	Gisbau ^a	Rose ^b
14634-93-6	Zinkethylphenyldithiocarbamat (ZEPC)	Gisbau ^a	
13878-54-1	Zinkpentamethylendithiocarbamat (ZPD)	Gisbau ^a	
14726-36-4	Zinkdibenzylthiocarbamat (ZBEC)	Gisbau ^a	
136-30-1	Natriumdibutyldithiocarbamat (NBC)	Gisbau ^a	
7346-67-0	Natriumcyclohexylethyldithiocarbamat (NHEC)	Gisbau ^a	
	Thiurame		
97-74-5	Tetramethylthiurammonosulfid (TMTM)	Gisbau ^a	Rose ^b
97-77-8	Disulfiram, Tetraethylthiuramdisulfid (TETD)	Gisbau ^a	Rose ^b
137-26-8	Tetramethylthiuramdisulfid (TMTD)	Gisbau ^a	Rose ^b
94-37-1	Dipentamethylthiuramdisulfid (DPTD)	Gisbau ^a	Rose ^b
	Thioharnstoffe		
109-46-6	Dibutylthioharnstoff (DBTU)	Gisbau ^a	Rose ^b
105-55-5	Diethylthioharnstoff (DETU)	Gisbau ^a	Rose ^b
102-08-9	Diphenylthioharnstoff (DPTU)	Gisbau ^a	Rose ^b
	Andere Zusatzstoffe		
102-06-7	1,3-Diphenylguanidin (DPG)	Gisbau ^a	Rose ^b
2634-33-5	Benzisothiazolinon (BIT)		Rose ^b

Tabelle C.1 (fortgesetzt)

CAS-Nr.	Chemische Bezeichnung	Verweisung	
583-39-1	Mercaptobenzimidazol (MBI)	Gisbau ^a	
96-69-5	4,4'-Thiobis(6-tert-butyl-m-cresol) (Lowinox 44S36)		Rose ^b
9009-68-1	Butylhydroxyanisol (BHA)		Rose ^b
17796-82-6	N-(Cyclohexylthio)phthalimid (CTP)	Gisbau ^a	
ANMERKUNG Eine zuverlässige Quelle für weitere Einträge von Kontaktallergenen sind die eingereichten REACH-Registrierdaten auf der ECHA-Website www.echa.europa.eu .			
^a BG BAU Allergen, https://www.bgbau.de/themen/sicherheit-und-gesundheit/gefährstoffe/gisbau/allergene-in-schutzhandschuhen/allergenliste/			
^b Rose R F, Lyons P, Horne H, Wilkinson S M., A review of the materials and allergens in protective gloves. Contact Dermatitis 2009; 61: 129–137.			