

DIN EN ISO 10993-23/A1



ICS 11.100.20

Entwurf

Einsprüche bis 2024-11-06
Vorgesehen als Änderung von
DIN EN ISO 10993-23:2021-10

**Biologische Beurteilung von Medizinprodukten –
Teil 23: Prüfungen auf Irritation –
Änderung 1 (ISO 10993-23:2021/DAM 1:2024);
Deutsche und Englische Fassung EN ISO 10993-23:2021/prA1:2024**

Biological evaluation of medical devices –
Part 23: Tests for irritation –
Amendment 1: Additional in vitro reconstructed human epidermis models
(ISO 10993-23:2021/DAM 1:2024);
German and English version EN ISO 10993-23:2021/prA1:2024

Évaluation biologique des dispositifs médicaux –
Partie 23: Essais d'irritation –
Amendement 1 (ISO 10993-23:2021/DAM 1:2024);
Version allemande et anglaise EN ISO 10993-23:2021/prA1:2024

Anwendungswarnvermerk

Dieser Entwurf mit Erscheinungsdatum 2024-09-06 wird der Öffentlichkeit zur Prüfung und Stellungnahme vorgelegt.

Weil das beabsichtigte Dokument 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 nafuo@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 Feinmechanik und Optik (NAFuO), Alexander-Wellendorff-Str. 2, 75172 Pforzheim.

Es wird gebeten, mit den Kommentaren zu diesem Entwurf jegliche relevanten Patentrechte, die bekannt sind, mitzuteilen und unterstützende Dokumentationen zur Verfügung zu stellen.

Gesamtumfang 26 Seiten

DIN-Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO)

Nationales Vorwort

Das Dokument EN ISO 10993-23:2021/prA1:2024 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 nationale Normungsgremium ist der Arbeitsausschuss NA 027-07-12 AA „Biologische Beurteilung von Medizinprodukten“ im DIN-Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO).

Um Zweifelsfälle in der Übersetzung auszuschließen, ist die englische Originalfassung beigefügt. 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.

<i>Titel de:</i>	Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 23: Prüfungen auf Irritation — ÄNDERUNG 1 (ISO 10993-23:2021/DAM 1:2024); Deutsche und Englische Fassung EN ISO 10993-23:2021/prA1:2024
<i>Titel en:</i>	Biological evaluation of medical devices — Part 23: Tests for irritation — AMENDMENT 1: Additional in vitro reconstructed human epidermis models (ISO 10993-23:2021/DAM 1:2024); German and English version EN ISO 10993-23:2021/prA1:2024
<i>Titel fr:</i>	Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 23: Essais d'irritation — AMENDEMENT 1 (ISO 10993-23:2021/DAM 1:2024); Version allemande et anglaise EN ISO 10993-23:2021/prA1:2024

Europäisches Vorwort

Dieses Dokument (EN ISO 10993-23:2021/prA1:2024) 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.

Dieses Dokument ist derzeit zur parallelen Umfrage vorgelegt.

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO 10993-23:2021/DAM 1:2024 wurde von CEN als EN ISO 10993-23:2021/prA1:2024 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Vorwort

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

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

ISO weist auf die Möglichkeit hin, dass die Anwendung dieses Dokuments mit der Verwendung eines oder mehrerer Patente verbunden sein kann. ISO bezieht jedoch in dieser Hinsicht keinerlei Stellung bezüglich Nachweis, Gültigkeit oder Anwendbarkeit jeglicher beanspruchten Patentrechte. Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieses Dokuments lag ISO keine Mitteilung über ein Patent bzw. mehrere Patente vor, welche/s zur Umsetzung dieses Dokuments erforderlich sein könnte/n. Anwender werden jedoch darauf hingewiesen, dass dies möglicherweise nicht der aktuelle Informationsstand ist. Dieser kann jedoch der Patentdatenbank unter www.iso.org/patents entnommen werden. ISO ist nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren.

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.

Änderung 1 zu ISO 10993-23:2021 wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 194, *Biological and clinical evaluation of medical devices*, in Zusammenarbeit mit dem Europäischen Komitee für Normung (CEN), Technisches Komitee CEN/TC 206, *Biologische und klinische Beurteilung von Medizinprodukten*, in Übereinstimmung mit der Vereinbarung zur technischen Zusammenarbeit zwischen ISO und CEN (Wiener Vereinbarung) erarbeitet.

In dieser Änderung zu ISO 10993-23:2021 wird Folgendes präzisiert:

- die Liste der für die Durchführung alternativer In-vitro-Prüfungen nach den Verfahren in 6.2 bis 6.12 zugelassenen Modelle wurde um zwei Modelle rekonstruierter humaner Epidermis (RhE) ergänzt;
- in Abschnitt 6 wurden Einzelheiten zu den beiden ergänzten RhE-Modellen aufgenommen.

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.

Seite vi, Einleitung, fünfter Absatz

Der Absatz wird durch Folgendes ersetzt:

Traditionell wurden Prüfungen an Kleintieren als Hilfsmittel zur Vorhersagbarkeit der Reaktion des Menschen durchgeführt, bevor am Menschen geprüft wurde. In letzter Zeit wurden sowohl *In-vitro*-Prüfungen als auch Prüfungen am Menschen als Zusätze oder Alternativen ergänzt. Für die Hautirritationsprüfung für reine Chemikalien wurden *In-vitro*-Prüfungen entwickelt, bei denen Modelle mit rekonstruierter humaner Epidermis (RhE) verwendet werden [31]. Das Verfahren wurde für den Nachweis von reizenden Chemikalien in Extrakten aus Medizinprodukten angepasst. Die Ergebnisse eines großen Ringversuchs, bei dem zwei Arten von RhE-Modellen geprüft wurden, haben gezeigt, dass diese Modelle auch dazu genutzt werden können, das Vorhandensein reizender Chemikalien nachzuweisen, die aus häufig bei der Produktion von Medizinprodukten verwendeten Kunststoffmaterialien [Polyvinylchlorid (PVC) und Silikon] extrahiert werden können [6]. Dieses Verfahren hat sich im Vergleich zum humanen Epikutantest (Patchtest) und zum Intrakutantest am Kaninchen hinsichtlich der Sensitivität des Nachweises niedriger Konzentrationen einiger stark reizender Verbindungen als gleichwertig erwiesen [14]. Daher kann ein stufenweiser Ansatz der Irritationsprüfung mit dem *In-vitro*-RhE-Modell begonnen werden.

2023 wurden zwei in OECD 439 aufgelistete RhE-Modelle neuen Typs für Medizinprodukte angenommen, nachdem eine zu den beiden anderen RhE-Modellen gleichwertige Vorhersagefähigkeit in Ringversuche nachgewiesen wurde [42] [45].

Seite 4, Abschnitt 4, zweiter Absatz

Der Absatz wird durch Folgendes ersetzt:

In-vitro-Prüfungen müssen gegenüber *In-vivo*-Prüfungen nach ISO 10993-2 bevorzugt erwogen werden, wobei letztere zu ersetzen sind, wenn neue *In-vitro*-Prüfverfahren wissenschaftlich validiert, für die Verwendung für Medizinprodukte qualifiziert und in vernünftiger Weise und praktisch verfügbar werden. Die Ergebnisse eines großen Ringversuchs, bei dem zwei Arten von RhE-Modellen geprüft wurden, haben gezeigt, dass diese Modelle auch dazu genutzt werden können, das Vorhandensein reizender Chemikalien nachzuweisen, die aus häufig bei der Produktion von Medizinprodukten verwendeten Kunststoffmaterialien [Polyvinylchlorid (PVC) und Silikon] extrahiert werden können [6]. Dieses Verfahren hat sich im Vergleich zum humanen Epikutantest (Patchtest) und zum Intrakutantest am Kaninchen hinsichtlich des Nachweises niedriger Konzentrationen einiger stark reizender Verbindungen als gleichwertig erwiesen [14]. Daher muss eine *In-vitro*-Irritationsprüfung durchgeführt werden, bevor eine Prüfung an einem Versuchstier oder ein humaner Epikutantest (Patchtest) in Betracht gezogen wird.

2023 wurden zwei in OECD 439 aufgelistete RhE-Modelle neuen Typs für Medizinprodukte angenommen, nachdem eine zu den beiden anderen RhE-Modellen gleichwertige Vorhersagefähigkeit in Catch-up-Validierungsstudien nachgewiesen wurde [42] [45].

Seite 6, 6.1, erster Absatz

Der Absatz wird durch Folgendes ersetzt:

Das *In-vitro*-Verfahren mit RhE-Modellen für die Prüfung auf Irritation wurde spezifisch entwickelt, um das Potential reiner Chemikalien zur Irritation der Haut nachzuweisen [3] [12] (siehe OECD 439). Das Verfahren wurde zum Nachweis von reizenden Chemikalien in Medizinprodukt-Extrakten angepasst und mit zwei RhE-Modellen validiert [5] [6] [12] [13] [17] [18] [19]. Dieses Verfahren hat sich im Vergleich zum humanen Epikutantest (Patchtest) und zum Intrakutantest am Kaninchen hinsichtlich des

Nachweises niedriger Konzentrationen einiger starker Reizstoffe in Extrakten von medizinischen Kunststoffmaterialien (PVC und Silikon) als gleichwertig erwiesen [14]. Daher kann die RhE-Prüfung, so wie in diesem Dokument beschrieben, die In-vivo-Prüfung auf Irritation an Kaninchen durch Hautexposition sowie durch intrakutane (intradermale) Verabreichung ersetzen.

2023 wurden zwei in OECD 439 aufgelistete RhE-Modelle neuen Typs für Medizinprodukte angenommen, nachdem eine gleichwertige Vorhersagefähigkeit in Catch-up-Validierungsstudien nachgewiesen wurde [42] [45].

Seite 7, 6.2.2, achter Absatz

Der Absatz wird durch Folgendes ersetzt:

Bekannte Fälle von Prüfverbindungen, die spezifische Kontrollen erfordern: Einige Chemikalien können das MTT-Reagenz direkt reduzieren (z. B. elektrophile Verbindungen, Prüfobjekte mit hohem pH-Wert), während andere Chemikalien das Gewebe oder die Zellen direkt anfärben können. Solche Eigenschaften von Prüfkörpern können nur dann störend wirken, wenn am Ende der Expositionsdauer noch ausreichende Mengen der Chemikalie auf dem Gewebe vorhanden sind. In diesen Fällen sollte ein spezielles Verfahren angewendet werden, das die Quantifizierung der „wahren“ MTT-Reduktion ermöglicht. Ein Protokoll zur Bestimmung der möglichen Wechselwirkungen mit MTT findet sich in den Verweisungen [20], [21], [43] und [44]. Die Verwendung von spezifischen und angepassten Kontrollen ermöglicht die Berechnung der tatsächlichen Gewebeviabilität nach Subtraktion der unspezifischen optischen Dichte (OD) aufgrund von direkter chemischer MTT-Reduktion oder restlicher Färbung durch die aus den Geweben extrahierte Chemikalie, oder beidem.

Seite 8, 6.3.1, zweiter Absatz

Am Ende des Absatzes wird der folgende Satz hinzugefügt:

Zusätzlich wurden zwei neue RhE-Modelle (KeraSkin™ RhE³ und LabCyte EPI-MODEL24 RhE⁴) nach demselben Verfahren wie bei dem internationalen Ringversuch bewertet [42] [45]. Ein spezifisches Protokoll ist als ergänzendes Material verfügbar [43] [44].

Folgende Fußnoten werden hinzugefügt:

- 3 KeraSkin™ ist ein Warenzeichen eines Produkts, das von Biosolution Co. Ltd. (Seoul, Korea) geliefert wird. Diese Angabe dient nur zur Unterrichtung der Anwender dieses Dokuments und bedeutet keine Anerkennung des genannten Produkts durch ISO. Gleichwertige Produkte dürfen verwendet werden, wenn sie nachweisbar zu den gleichen Ergebnissen führen.
- 4 LabCyte EPI-MODEL24 ist ein Produkt, das von Japan Tissue Engineering Co. Ltd. (Aichi, Japan) geliefert wird. Diese Angabe dient nur zur Unterrichtung der Anwender dieses Dokuments und bedeutet keine Anerkennung des genannten Produkts durch ISO. Gleichwertige Produkte dürfen verwendet werden, wenn sie nachweisbar zu den gleichen Ergebnissen führen.

Seite 8, 6.3.1, dritter Absatz

Der erste Satz wird durch Folgendes ersetzt:

Diese RhE-Modelle sind für die Bestimmung der Hautirritation durch Chemikalien von der EURL ECVAM validiert worden und in OECD 439 sowie in EU Guideline B.46 [41] enthalten.

Seite 10, 6.4.2, ANMERKUNG

Die ANMERKUNG wird durch Folgendes ersetzt:

ANMERKUNG In dem Ringversuch betrug die Inkubationsdauer (18 ± 1) h für die EpiDerm™-Gewebestücke (EPI-200-Modell), (24 ± 2) h für das RhE-Modell SkinEthic™, (18 ± 1) h für das RhE-Modell KeraSkin™ und (18 ± 1) h für LabCyte EPI-MODEL24. Drei Modelle außer LabCyte EPI-MODEL24 führen jedoch sowohl bei 18-stündiger als auch 24-stündiger Exposition zu vergleichbaren Ergebnissen [13] [19] [17] [45].

Seite 12, 6.6.3, Exposition mit Prüfextrakt und Kontrollen

Es werden jeweils (100 ± 2) µl der unverdünnten Prüfmuster (d. h. der Medizinprodukt-Extrakte) sowie der Trägersubstanz-, Negativ- und Positivkontrollen auf die Oberfläche von drei einzelnen Gewebestücken aufgetragen. Mit der Pipettenspitze wird die aufgetragene Prüfmusterflüssigkeit vorsichtig auf der topischen Epidermisoberfläche verteilt. Die Reihenfolge der Auftragung ist wichtig, da sie beim Waschen gleich sein muss.

Seite 12, 6.6.3, ANMERKUNG 2

Der ersten ANMERKUNG wird eine „1“ hinzugefügt und ANMERKUNG 2 wird durch Folgendes ersetzt:

ANMERKUNG 2 In dem Ringversuch betrug die Inkubationsdauer (18 ± 1) h für die EpiDerm™-Gewebestücke (EPI-200-Modell), (24 ± 2) h für das RhE-Modell SkinEthic™, (18 ± 1) h für das RhE-Modell KeraSkin™ und (18 ± 1) h für LabCyte EPI-MODEL24.

Seite 13, 6.7.1, nach dem zweiten Spiegelstrich

Es wird eine ANMERKUNG eingefügt:

ANMERKUNG Bei KeraSkin™ wird ein Volumen von 200 µl der MTT-Lösung verwendet, um die Platten vorzufüllen, dann werden 100 µl der MTT-Lösung in den Insert gegeben.

Seite 13, 6.7.2, erster Absatz

Der Absatz wird durch Folgendes ersetzt:

- In Abhängigkeit von den Anweisungen des RhE-Lieferanten werden je Gewebe 1 bis 3 Aliquote von jeweils 200 µl (= 1 bis 3 Wells je Gewebe) aus jeder Prüf-Vertiefung in eine (entsprechend gekennzeichnete) 96-Well-Mikrotiterplatte mit Flachboden überführt. Für jede Messung ist eine einzelne 96-Well-Platte zu verwenden.