

DIN EN ISO 10993-7



ICS 11.100.20

EntwurfEinsprüche bis 2024-09-19
Vorgesehen als Ersatz für
DIN EN ISO 10993-7:2022-09**Biologische Beurteilung von Medizinprodukten –
Teil 7: Ethylenoxid-Sterilisationsrückstände (ISO/DIS 10993-7:2024);
Deutsche und Englische Fassung prEN ISO 10993-7:2024**

Biological evaluation of medical devices –
Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals (ISO/DIS 10993-7:2024);
German and English version prEN ISO 10993-7:2024

Évaluation biologique des dispositifs médicaux –
Partie 7: Résidus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène (ISO/DIS 10993-7:2024);
Version allemande et anglaise prEN ISO 10993-7:2024

Anwendungswarnvermerk

Dieser Entwurf mit Erscheinungsdatum 2024-07-19 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 274 Seiten

DIN-Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO)

Nationales Vorwort

Das Dokument prEN ISO 10993-7:2024 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 beigelegt. Die Nutzungsbedingungen für den deutschen Text des Norm-Entwurfes gelten gleichermaßen auch für den englischen Text.

DIN EN ISO 10993 besteht unter dem allgemeinen Titel *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten* aus den folgenden Teilen:

- Teil 1: Anforderungen und allgemeine Grundsätze für die Beurteilung der biologischen Sicherheit im Rahmen eines Risikomanagementsystems
- Teil 2: Tierschutzbestimmungen
- Teil 3: Prüfungen auf Gentoxizität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität
- Teil 4: Auswahl von Prüfungen zur Wechselwirkung mit Blut
- Teil 5: Prüfungen auf In-vitro-Zytotoxizität
- Teil 6: Prüfungen auf lokale Effekte nach Implantationen
- Teil 7: Ethylenoxid-Sterilisationsrückstände
- Teil 9: Rahmen zur Identifizierung und Quantifizierung von möglichen Abbauprodukten
- Teil 10: Prüfungen auf Hautsensibilisierung
- Teil 11: Prüfungen auf systemische Toxizität
- Teil 12: Probenvorbereitung und Referenzmaterialien
- Teil 13: Qualitativer und quantitativer Nachweis von Abbauprodukten in Medizinprodukten aus Polymeren
- Teil 14: Qualitativer und quantitativer Nachweis von keramischen Abbauprodukten
- Teil 15: Qualitativer und quantitativer Nachweis von Abbauprodukten aus Metallen und Legierungen
- Teil 16: Entwurf und Auslegung toxikokinetischer Untersuchungen hinsichtlich Abbauprodukten und herauslösbaren Substanzen
- Teil 17: Toxikologische Risikobewertung von Medizinproduktbestandteilen
- Teil 18: Chemische Charakterisierung von Werkstoffen für Medizinprodukte im Rahmen eines Risikomanagementsystems

— Teil 23: Prüfungen auf Irritation

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 10993-4:2017	siehe	DIN EN ISO 10993-4:2017-12
ISO 10993-17:2002	siehe	DIN EN ISO 10993-17:2003-06
ISO 10993-17:2023	siehe	DIN EN ISO 10993-17:2024-02
ISO 10993-18:2020	siehe	DIN EN ISO 10993-18:2021-03
ISO 10993-23	siehe	DIN EN ISO 10993-23
ISO 11135:2014	siehe	DIN EN ISO 11135:2014-10
ISO 11139:2018	siehe	DIN EN ISO 11139:2019-05
ISO 11979-5:2020	siehe	DIN EN ISO 11979-5:2021-5
ISO 14971:2019	siehe	DIN EN ISO 14971:2020-07

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 10993-7:2022-09 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

- a) Festlegung von zulässigen Grenzwerten und Extraktionsbedingungen durch den Hersteller auf der Grundlage der Patientenpopulation und der Dauer der Anwendung;
- b) Ermöglichung der Verwendung einer Risikobewertung zur Festlegung zulässiger Grenzwerte;
- c) zusätzliche Hinweise zur Produktfreigabe;
- d) Bereitstellung zusätzlicher Leitlinien zur Bestimmung von Rückständen und der Faktoren, die die Rückstände beeinflussen.

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 10993-4:2017-12, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 4: Auswahl von Prüfungen zur Wechselwirkung mit Blut (ISO 10993-4:2017); Deutsche Fassung EN ISO 10993-4:2017*

DIN EN ISO 10993-17:2003-06, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 17: Nachweis zulässiger Grenzwerte für herauslösbare Bestandteile (ISO 10993-17:2002); Deutsche Fassung EN ISO 10993-17*

DIN EN ISO 10993-17:2024-02, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 17: Toxikologische Risikobewertung von Medizinproduktbestandteilen (ISO 10993-17:2023); Deutsche Fassung EN ISO 10993-17:2023*

DIN EN ISO 10993-18:2021-03, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 18: Chemische Charakterisierung von Werkstoffen für Medizinprodukte im Rahmen eines Risikomanagementsystems (ISO 10993-18:2020); Deutsche Fassung EN ISO 10993-18:2020*

DIN EN ISO 10993-23, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 23: Prüfungen auf Irritation*

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*

DIN EN ISO 11139:2019-05, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Vokabular, das bei der Sterilisation und zugehöriger Ausrüstung sowie in Prozessnormen verwendet wird (ISO 11139:2018); Deutsche und Englische Fassung EN ISO 11139:2018*

DIN EN ISO 11979-5:2021-05, *Ophthalmische Implantate — Intraokularlinsen — Teil 5: Biokompatibilität (ISO 11979-5:2020); Deutsche Fassung EN ISO 11979-5:2020*

DIN EN ISO 14971:2020-07, *Medizinprodukte — Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte (ISO 14971:2019); Deutsche Fassung EN ISO 14971:2019*

Juni 2024

prEN ISO 10993-7

**Biologische Beurteilung von Medizinprodukten – Teil 7:
Ethylenoxid-Sterilisationsrückstände (ISO/DIS 10993-7:2024)**

Biological evaluation of medical devices – Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals
(ISO/DIS 10993-7:2024)

Évaluation biologique des dispositifs médicaux – Partie 7: Résidus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène
(ISO/DIS 10993-7:2024)

Inhalt

	Seite
Europäisches Vorwort	7
Anhang ZA (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen der abzudeckenden Verordnung (EU) 2017/745	8
Vorwort	12
Einleitung	13
1 Anwendungsbereich	15
2 Normative Verweisungen	15
3 Begriffe	15
4 Anforderungen	20
4.1 Allgemeines	20
4.2 Einteilung der Produkte in Kategorien	20
4.3 Zulässige Grenzwerte	21
4.3.1 Allgemeines	21
4.3.2 Produkte mit kurzzeitigem Kontakt	22
4.3.3 Produkte mit längerem Kontakt	23
4.3.4 Produkte mit Langzeitkontakt	24
4.3.5 Sonderfälle	25
4.3.6 Tolerierbare Kontaktdosis	26
4.4 Bestimmung von Restgehalten an EO und ECH	27
4.4.1 Verfahren	27
4.4.2 Validierung des Prüfverfahrens	27
4.4.3 Probenahme von Produkten	27
4.4.4 Produktextraktion	28
4.4.5 Systeme mit mehreren Produkten	28
5 Freigabe von Produkten	28
5.1 Allgemeines	28
5.2 Chargenfreigabe von Produkten	29
5.3 Freigabe von Produkten bei festgelegter Mindestbelüftungsdauer	29
5.4 Produktfreigabe unter Verwendung von Dissipationskurven der Rückstände	29
6 Aufnahme von Produkten in eine Familie mit etablierter Belüftung	30
7 Requalifizierung	30
Anhang A (informativ) Anleitung für die Anwendung dieses Dokuments zur Bestimmung von EO- und ECH-Rückständen in Medizinprodukten	31
A.1 Hintergrund	31
A.2 Anleitung	32
A.3 Bestimmung der EO- und ECH-Rückstände	34
A.3.1 Handhabung der Proben	34
A.3.2 Extraktionsverfahren	36
A.4 Gruppierung von Produkten	39
A.5 Dem ungünstigsten Fall entsprechendes Produkt	39
A.6 Aufnahme von Produkten in eine Familie mit etablierter Belüftung	39
A.7 Systeme mit mehreren Produkten (Kits und Schalen) und Produkt-Kits	39
A.8 Risikobeurteilung	40
A.9 Analyse und Interpretation der Daten	40
A.9.1 Berechnung der extrahierten Rückstandsmenge	40
A.9.2 Berechnung der durchschnittlichen abgegebenen Dosis, M_{add}	41
Anhang B (informativ) Faktoren, die die Restgehalte im Produkt beeinflussen	42
B.1 Überlegungen zum Sterilisationsverfahren	42
B.1.1 Allgemeiner Überblick	42
B.1.2 Materialzusammensetzung	42

B.1.3	Verpackung	42
B.1.4	Sterilisationszyklus mit Ethylenoxid	42
B.1.5	Belüftung	43
B.1.6	Überlegungen zum Ort der Belüftung	43
B.1.7	Beladungskonfiguration	43
B.1.8	Wiederholte Sterilisation	44
B.1.9	Mehrere Verfahren oder Ausrüstungen	44
Anhang C (informativ) Begründung für die Vorkehrungen in diesem Dokument		45
C.1	Allgemeines	45
C.2	Begründung für Sonderfälle	45
C.2.1	Allgemeines	45
C.2.2	Intraokuläre Produkte	46
C.2.3	Blutzellseparatoren, die bei der Blutabnahme von Spendern oder Patienten verwendet werden	46
C.2.4	Blutoxygenatoren und Blutbehälter	46
C.2.5	In Herz-Lungen-Bypass-Operationen verwendete Produkte	47
C.2.6	Extrakorporale Produkte für die Blutreinigung	47
C.2.7	Andere Produkte für die Blutreinigung	48
C.2.8	Abdecktücher und ähnliche Produkte	49
C.3	Begründung für die toxikologische Risikobeurteilung	49
C.4	Begründung für Körpermassen bei anderen demographischen Patientengruppen	49
C.5	Nicht absorbierende Materialien	50
Anhang D (informativ) Festlegung der zulässigen Grenzwerte für EO		51
D.1	Allgemeines	51
D.2	Verfahren	51
D.2.1	Allgemeines	51
D.2.2	Bei der Ableitung von Grenzwerten angewendete Gleichungen	51
D.2.3	Extrapolation der Dosis von einem Wirkungspfad auf den anderen	53
D.2.4	Ansatz zur Beurteilung des Nichtvorliegens eines Krebsrisikos	53
D.2.5	Ansatz zur Beurteilung des Krebsrisikos	54
D.2.6	Bei der Ableitung von TI-Werten für EO nicht berücksichtigte Wirkungen	54
D.3	TI-Werte für EO für nicht karzinogene Endpunkte	54
D.3.1	Überblick	54
D.3.2	Auswahl von kritischen Studien	54
D.3.3	Auswahl der Unsicherheitsfaktoren für nicht karzinogene Wirkungen	55
D.3.4	Ableitung von TI-Werten für EO für nicht karzinogene Endpunkte	62
D.4	TI-Werte für EO für Karzinogenität	62
D.4.1	Allgemeiner Überblick	62
D.4.2	Dosis-Reaktions-Modellierung von Humandaten	62
D.4.3	TI-Werte für Karzinogenität	66
D.5	Berechnung der tolerierbaren Exposition (TE) und zulässigen Grenzwerte (AL)	66
D.5.1	Tolerierbare Exposition (TE)	66
D.5.2	TE für kurzzeitigen Kontakt	66
D.5.3	AL für kurzzeitigen Kontakt	66
D.5.4	TE für längeren Kontakt	67
D.5.5	AL für längeren Kontakt	67
D.5.6	TE für Langzeitkontakt	67
D.5.7	AL für Langzeitkontakt	67
D.5.8	Berechnung der tolerierbaren Kontaktdosis (TCL)	68
Anhang E (informativ) Festlegung der zulässigen Grenzwerte für ECH		72
E.1	Allgemeines	72
E.2	Einleitung	72
E.3	Verfahren	73
E.3.1	Überblick	73
E.3.2	Extrapolation der Dosis von einem Wirkungspfad auf den anderen	73
E.3.3	Ansatz zur Beurteilung des Nichtvorliegens eines Krebsrisikos	73
E.3.4	Ansatz zur Beurteilung des Krebsrisikos	73

E.3.5	Bei der Ableitung von TI-Werten für ECH nicht berücksichtigte Wirkungen	73
E.4	TI-Werte für ECH für nicht karzinogene Endpunkte	73
E.4.1	Auswahl der Unsicherheitsfaktoren für nicht karzinogene Wirkungen	73
E.4.2	Auswahl von kritischen Studien	74
E.5	Berechnung der tolerierbaren Kontaktdosis (TCL) für ECH	80
Anhang F	(informativ) Ethylenglykol	83
F.1	Hintergrund	83
F.2	Allgemeine Überlegungen	83
F.2.1	Überblick	83
F.2.2	Kurzzeitiger Kontakt	83
F.2.3	Längerer Kontakt	84
F.2.4	Langzeitkontakt	86
F.2.5	Tolerierbare Kontaktdosis (TCL)	86
Anhang G	(normativ) Auswertung von Gaschromatogrammen	88
G.1	Allgemeines	88
G.2	Hintergrund	88
G.3	Symbole	88
G.4	Mindestanforderungen	89
G.5	Nulllinie des Gaschromatogramms	90
G.6	Hilfsmittel	90
Anhang H	(informativ) Gaschromatographische Bestimmung von EO und ECH	92
H.1	Chromatographische Verfahren	92
H.1.1	Herstellung von Standards	92
H.1.2	Allgemeines	92
H.2	Kriterien für die Validierung von gaschromatographischen Verfahren	93
H.2.1	Allgemeiner Überblick	93
H.2.2	Genauigkeit	93
H.2.3	Präzision	94
H.2.4	Linearität	94
H.2.5	Nachweisgrenze des Verfahrens (MDL, en: method detection limit)	95
H.2.6	Bestimmungsgrenze (QL, en: quantitation limit)	95
Anhang I	(informativ) Herstellung von EO- und ECH-Standards	97
I.1	Herstellung von EO-Standards	97
I.1.1	Sammeln von EO-Gas	97
I.1.2	Verdünnte EO-Standards für Headspace-Verfahren	98
I.1.3	Verdünnte EO-Standards für Lösemittelverfahren	99
I.2	Herstellung von ECH-Standards	100
I.3	Analysenverfahren	100
I.3.1	Stabilität von EO in Lösung	100
I.3.2	Stabilität von ECH in Lösung	100
I.3.3	Linearität der Standardkurve	101
Anhang J	(informativ) Verfahren zur Messung von Ethylenoxid- und Ethylenchlorhydrinrückständen	102
J.1	Ergebnisse von Ringversuchen	102
J.1.1	EO-Verfahren	102
J.1.2	ECH-Verfahren	102
J.2	Geräte und Reagenzien	103
J.2.1	Geräte	103
J.2.2	Reagenzien	104
J.3	Herstellung der Standards	104
J.3.1	Herstellung der Ethylenoxid-Standards	104
J.3.2	Herstellung der Ethylenchlorhydrin-Standards	104
J.3.3	Herstellung der Propylenoxid(PO)-Standards	105
J.4	Produktextraktion	105
J.4.1	Allgemeines	105
J.4.2	Extraktion zur Simulation der Produktanwendung	105

J.4.3	Bestimmung von Ethylenoxid durch erschöpfendes Verfahren mittels thermischer Extraktion (Headspace-Verfahren)	105
J.4.4	Erschöpfende Extraktion von Ethylenoxid mit Ethanol mit anschließender Headspace-Analyse des Ethanolextrakts	106
J.4.5	Erschöpfende Extraktion von Ethylenoxid mit einem Lösemittel	108
J.4.6	Erschöpfende Extraktion von Ethylenoxid mit Ethanol mit anschließender Herstellung des Bromhydrinderivats und gaschromatographischer Bestimmung unter Anwendung eines ECD	108
J.4.7	Extraktion von Ethylenchlorhydrin mit Wasser durch simulierte Anwendung	109
J.4.8	Erschöpfende Extraktion von Ethylenchlorhydrin mit Wasser	109
J.5	Gaschromatographie	109
J.5.1	Eignung der GC-Analyse	109
J.5.2	Extraktion durch simulierte Anwendung zur Bestimmung von EO oder ECH	110
J.5.3	Erschöpfendes Bestimmungsverfahren mittels thermischer Extraktion	110
J.5.4	Erschöpfende Extraktion mit Ethanol mit anschließender Headspace-Analyse des Ethanolextrakts	110
J.5.5	Erschöpfende Extraktion mit Ethanol mit anschließender Herstellung des Bromhydrinderivats und gaschromatographischer Bestimmung unter Anwendung eines ECD	110
Anhang K (informativ)	Beispiele für Verfahren zur Freigabe von Produkten	111
K.1	Allgemeines	111
K.2	Verfahren der Produktfreigabe mit Mindestbelüftung	111
K.3	Berechnung des 95-%-Vorhersagewerts	112
K.4	Beispiel für tolerierbare Kontaktdosis (TCL)	115
K.4.1	Allgemeines	115
K.4.2	TCL — Beispiel 1	115
K.4.3	TCL — Beispiel 2	117
K.5	Anwendung von zulässigen Grenzwerten	117
K.5.1	Allgemeines	117
K.6	Beispiel: Wiederholte Anwendung eines Medizinprodukts mit Langzeitkontakt (jede Woche neues Produkt angewendet)	118
K.6.1	Allgemeines	118
K.6.2	Berechnungen des zulässigen Grenzwerts (AL)	119
K.7	Beispiel — wiederholt angewendeter Katheter (2 neue Produkte alle 3 d über 14 d angewendet)	121
K.7.1	Allgemeines	121
K.7.2	Berechnungen des AL	123
K.8	Beispiel — Cochlearimplantat (Einmalgebrauch)	124
K.8.1	Allgemeines	124
K.8.2	Berechnungen des zulässigen Grenzwerts (AL) für Cochlearimplantat	125
K.9	Beispiel — Insulinpumpensystem	127
K.9.1	Allgemeines	127
K.9.2	Berechnungen des zulässigen Grenzwerts (AL) für Insulin-Einwegartikel	129
Literaturhinweise		132

Bilder

Bild A.1 — Flussdiagramm zur Unterstützung beim Verständnis der bei der Anwendung dieses Dokuments notwendigen Schritte	34
Bild G.1 — Chromatographische Trennung zweier Substanzen	90
Bild G.2 — Asymmetrischer chromatographischer Peak	91
Bild I.1 — Apparatur zur Herstellung von EO-Standards	98
Bild J.1 — Spezielles Headspace-Fläschchen	107

Tabellen

Tabelle ZA.1 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und Anhang I der Verordnung (EU) 2017/745 [Abl. L 117] und zu System- bzw. Prozessanforderungen, einschließlich derjenigen, die sich auf Qualitätsmanagementsysteme, Risikomanagement, Systeme zur Überwachung nach dem Inverkehrbringen, klinische Prüfungen, die klinische Bewertung oder die klinische Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen beziehen	9
Tabelle ZA.2 — Anwendbare Normen, um die Konformitätsvermutung, wie in diesem Anhang ZA beschrieben, zu begründen	11
Tabelle 1 — Voreinstellungswerte für Gleichung (1) und Gleichung (2)	22
Tabelle 2 — Beispiele für zulässige Grenzwerte für kurzzeitigen Kontakt	22
Tabelle 3 — Beispiele für zulässige Grenzwerte für längeren Kontakt bei voraussichtlichem Kontakt von 10 d	23
Tabelle 4 — Beispiele für zulässige Grenzwerte für kurzzeitigen Kontakt in Sonderfällen (mg/Produkt)	26
Tabelle A.1 — Vorgeschlagene Extraktionsbedingungen	36
Tabelle D.1 — Absorbierte EO-Dosis bei Ratten, die verschiedenen Konzentrationen von EO in der Luft ausgesetzt waren	53
Tabelle D.2 — Für die Ableitung von TI für EO bei der Kategorie mit kurzzeitigem/längerem Kontakt verwendete Studien	55
Tabelle D.3 — Unsicherheitsfaktoren für die Ableitung von TI	55
Tabelle D.4 — Wirkung des GSTT1-Polymorphismus auf die Konzentration von Hämoglobinaddukten in „Konjugierer“- und „Nichtkonjugierer“-Bevölkerungen	57
Tabelle D.5 — Abgeschätzte innere Dosis nach der Inhalation von EO	60
Tabelle D.6 — Vergleiche von inneren Dosen von EO bei verschiedenen Spezies [45]	61
Tabelle D.7 — Ableitung von TI-Werten für nicht karzinogene Endpunkte	62
Tabelle D.8 — Äquivalente Dosis in Verbindung mit einem Risiko von 10^{-4} auf der Grundlage von Unit-Risk-Werten im Vergleich zum TI-Wert für Karzinogenität in ISO 10993-7:2008	65
Tabelle D.9 — Ableitung zulässiger Grenzwerte für EO bei pädiatrischen Patienten	68
Tabelle D.10 — Vergleich von Studien zu Reizwirkungen von EO	69
Tabelle D.11 — Aus Studien zur Reizung durch EO abgeleitete Unsicherheitsfaktoren und Modifikationsfaktoren und die aus diesen Daten abgeleiteten TCL-Werte	71
Tabelle E.1 — Unsicherheitsfaktoren für die Ableitung von TI	74
Tabelle E.2 — Mittlere letale Dosis (LD ₅₀) für den zulässigen Grenzwert für ECH bei kurzzeitigem Kontakt	75
Tabelle E.3 — Für die Festlegung des Grenzwerts für ECH bei längerem Kontakt verwendete Daten	77
Tabelle E.4 — Für die Festlegung des Grenzwerts für ECH bei Langzeitkontakt verwendete Daten	78
Tabelle E.5 — Ableitung zulässiger Grenzwerte bei pädiatrischen Patienten	80
Tabelle G.1 — Symbole	88
Tabelle J.1 — Vergleich der laborinternen Schwankungen mit den Schwankungen im Ringversuch	102
Tabelle K.1 — Hypothetische EO-Rückstandswerte	112
Tabelle K.2 — 95%-Vorhersagewert bei kurzzeitigem Kontakt	113
Tabelle K.3 — 95%-Vorhersagewert bei längerem Kontakt	113
Tabelle K.4 — 95%-Vorhersagewert bei Langzeitkontakt	114
Tabelle K.5 — 95%-Vorhersagewert bei tolerierbarer Kontaktdosis	115
Tabelle K.6 — Beispiel 1 — Berechnungen der TCL für EO	116
Tabelle K.7 — Beispiel 2 — Berechnungen der TCL für ECH	116
Tabelle K.8 — Anzahl der Tage der Kontaktdauer mit dem Medizinprodukt	118

Europäisches Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 10993-7:2024) 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.

Dieses Dokument wird EN ISO 10993-7:2008, EN ISO 10993-7:2008/AC:2009 und EN ISO 10993-7:2008/A1:2022 ersetzen.

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.

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

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO/DIS 10993-7:2024 wurde von CEN als prEN ISO 10993-7:2024 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Anhang ZA (informativ)

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

Diese Europäische Norm wurde im Rahmen des von der Europäischen Kommission erteilten Normungsauftrages M/575 erarbeitet, um ein freiwilliges Mittel zur Erfüllung der grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen der Verordnung (EU) 2017/745 vom 5. April 2017 über Medizinprodukte [Abl. L 117] und der System- bzw. Prozessanforderungen, einschließlich derjenigen, die sich auf Qualitätsmanagementsysteme, Risikomanagement, Systeme zur Überwachung nach dem Inverkehrbringen, klinische Prüfungen, die klinische Bewertung oder die klinische Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen beziehen, bereitzustellen.

Sobald diese Norm im Amtsblatt der Europäischen Union im Sinne dieser Verordnung in Bezug genommen worden ist, berechtigt die Übereinstimmung mit den in Tabelle ZA.1 aufgeführten normativen Abschnitten dieser Norm und die Anwendung der Ausgabe der normativ in Bezug genommenen Normen in Tabelle ZA.2 innerhalb der Grenzen des Anwendungsbereiches dieser Norm zur Vermutung der Konformität mit den entsprechenden grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen dieser Verordnung und der zugehörigen EFTA-Vorschriften.

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

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

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

ANMERKUNG 2 Die Politik des Herstellers zur Festlegung des **akzeptablen Risikos** muss in Übereinstimmung mit den grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen 1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 11, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21 und 22 der Richtlinie stehen.

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

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

Grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderungen der Verordnung (EU) 2017/745	Abschnitt(e)/Unterabschnitt(e) dieser EN	Erläuterungen/Anmerkungen
10.1 (a), (b), (d), (e) und (h)	Abschnitt 4, Abschnitt 5	<p>Dieses Dokument behandelt das Ethylenoxid-(EO-)Sterilisationsverfahren und weder die Auswahl von Materialien für ein Medizinprodukt noch die Auswirkungen des Verfahrens auf die Eigenschaften eines Materials. Entflammbarkeit und mechanische oder physikalische (z. B. Oberflächen-)Eigenschaften werden nicht abgedeckt. Dieses Dokument enthält Anforderungen an ein Verfahren zur Bewertung des toxikologischen Risikos von EO-Sterilisationsrückständen, die in oder an einem Medizinprodukt vorhanden sind oder aus diesem freigesetzt werden.</p> <p>EO-Sterilisationsrückstände sind in der Lage, mit biologischen Geweben, Zellen oder Körperflüssigkeiten zu interagieren, und dieses Dokument stellt ein Verfahren zur Bewertung der Wahrscheinlichkeit eines gesundheitlichen Schadens, der sich aus einer Exposition gegenüber EO-Sterilisationsrückständen während der bestimmungsgemäßen Verwendung des Medizinprodukts ergibt, bereit. Eine solche Bewertung kann das Nichtvorhandensein eines nennenswerten toxikologischen Risikos bestätigen und verifizieren, dass eine Exposition gegenüber EO-Sterilisationsrückständen, die aus dem Medizinprodukt freigesetzt werden, nicht zu einer unerwünschten Wirkung in biologischen Geweben, Zellen oder Körperflüssigkeiten führen sollte.</p> <p>Das Dokument behandelt lediglich die toxikologischen Risiken bei der Verwendung von EO als Verarbeitungsmaterial; die Bewertung des toxikologischen Risikos aller anderen verwendeten Verarbeitungsmaterialien und der Auswirkungen der Prozesse auf die Eigenschaften der Herstellungsmaterialien wird nicht durch dieses Dokument abgedeckt.</p> <p>Das Dokument enthält Anforderungen an ein Verfahren zur Messung des Ausmaßes der möglichen Exposition gegenüber EO-Sterilisationsrückständen in oder an einem Medizinprodukt (4.4) und an eine Bestätigung, dass der Schätzwert der Exposition die Spezifikationen (zulässigen Grenzwerte, 4.3) einhält, für die in Bezug auf Rückstände von EO und dessen Reaktionsprodukt ECH festgestellt wurde, dass sie ohne nennenswerten gesundheitlichen Schaden sind. Die zulässigen Grenzwerte sind chemische Spezifikationen, die auf kinetischer Modellierung beruhen. Das Dokument legt Anforderungen an die Freigabe von Medizinprodukten für die Verwendung nach der Verifizierung, dass die zulässigen Grenzwerte eingehalten werden, fest (Abschnitt 5).</p>

Tabelle ZA.1 (fortgesetzt)

Grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderungen der Verordnung (EU) 2017/745	Abschnitt(e)/Unterabschnitt(e) dieser EN	Erläuterungen/Anmerkungen
10.2	Abschnitt 4, Abschnitt 5	<p>Das Dokument befasst sich mit Risiken, die von EO-Sterilisationsrückständen ausgehen.</p> <p>Dieses Dokument beschreibt Verfahren für Hersteller zur Kontrolle der Risiken, denen ein Patient durch die Exposition gegenüber EO-Sterilisationsrückständen während der üblichen Produktanwendung ausgesetzt ist, wobei die bestimmungsgemäße Verwendung ebenso berücksichtigt wird wie die Dauer und die Häufigkeit der Exposition. Da EO-Sterilisationsrückstände eine Teilmenge der Rückstände sind, die mit Medizinprodukten verbunden sind, werden die grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen nur in Bezug auf EO-Sterilisationsrückstände durch dieses Dokument abgedeckt.</p> <p>Das Dokument legt maximal zulässige Dosen von EO-Sterilisationsrückständen, denen Patienten ausgesetzt werden, bezogen auf unterschiedliche Patientenpopulationen fest; es enthält aber keine maximal zulässigen Dosen von EO-Sterilisationsrückständen für Personen, die am Transport, der Lagerung oder der Verwendung des Medizinprodukts beteiligt sind.</p> <p>Maximal zulässige Dosen für Sonderfälle in Bezug auf verschiedene im Kontakt befindliche Gewebe werden behandelt. Medizinprodukte oder Komponenten, die weder direkten noch indirekten Kontakt zum Patienten haben, werden nicht behandelt.</p>
10.4.1, 1. Absatz	Abschnitt 4, Abschnitt 5	<p>Das Dokument behandelt Risiken, die durch die Verarbeitung von mit dem EO-Sterilisationsverfahren verbundenen Rückständen verursacht werden. Dieses Dokument beschreibt ein Verfahren für Hersteller, um die Freisetzung von EO-Sterilisationsrückständen aus Medizinprodukten abzuschätzen; es beschreibt außerdem Mittel zum Nachweis, dass die Rückstände auf einen Gehalt reduziert wurden, der keinen nennenswerten gesundheitlichen Schaden verursacht.</p> <p>Die grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderung wird von diesem Dokument jedoch nur teilweise abgedeckt, da EO-Sterilisationsrückstände nur eine Teilmenge der Verarbeitungsrückstände sind, die mit der Herstellung eines Medizinprodukts verbunden sind. Des Weiteren enthält dieses Dokument weder Anforderungen an die Auslegung und Herstellung noch behandelt es Risiken, die mit Partikeln wie z. B. Abrieb und Abbauprodukten von Medizinprodukten verbunden sind.</p>
10.4.1, 2. Absatz	Abschnitt 4, Abschnitt 5	<p>Das Dokument gilt für alle Medizinprodukte mit direktem oder indirektem Kontakt zum Patienten und schließt die angegebenen Kontaktkategorien mit ein.</p> <p>Dieses Dokument enthält kein Verfahren zur Bestimmung, ob EO in Konzentrationen über 0,1 % Massenanteil (w/w) in Medizinprodukten, deren Bestandteilen oder den für diese verwendeten Materialien vorhanden ist.</p>

Tabelle ZA.1 (*fortgesetzt*)

Grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderungen der Verordnung (EU) 2017/745	Abschnitt(e)/Unterabschnitt(e) dieser EN	Erläuterungen/Anmerkungen
10.4.1 (a)	Abschnitt 4, Abschnitt 5	Das Dokument behandelt Ethylenoxid, das in Teil 3 des Anhangs VI der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 aufgeführt ist. EO kann genetische Defekte verursachen (Muta. 1B), kann Krebs verursachen (Carc. 1B), kann die Fortpflanzung beeinträchtigen und steht im Verdacht, das ungeborene Kind zu schädigen (Repr. 1B).
10.4.2 (a), (c)	Abschnitt 4, Abschnitt 5	Das Dokument beschreibt Verfahren für die Untersuchung und Abschätzung der möglichen Exposition von Patienten oder Anwendern gegenüber EO. Das Dokument legt maximal zulässige Dosen von EO-Rückständen, denen Patienten ausgesetzt werden, bezogen auf unterschiedliche Patientenpopulationen fest; diese Dosen können eine Grundlage für eine Rechtfertigung des Vorhandenseins der Substanz sein.

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

Spalte 1 Verweisung in Abschnitt 2	Spalte 2 Ausgabe der Internationalen Norm	Spalte 3 Titel	Spalte 4 Entsprechende Ausgabe der Europäischen Norm
ISO 10993-1:2018	ISO 10993-1:2018	Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and testing within a risk management process	EN ISO 10993-1:2020
ISO 10993-23	ISO 10993-23:2021	Biological evaluation of medical devices — Part 23: Tests for irritation	EN ISO 10993-23:2021

Die in Spalte 1 der Tabelle ZA.2 aufgeführten Dokumente werden in diesem Dokument teilweise oder als Ganzes normativ zitiert, d. h. sie sind für seine Anwendung erforderlich. Das Erreichen der Konformitätsvermutung unterliegt der Anwendung der in Spalte 4 aufgeführten Normausgabe oder, wenn keine Ausgabe einer Europäischen Norm existiert, der in Spalte 2 der Tabelle ZA.2 angegebenen Ausgabe der Internationalen Norm.

WARNHINWEIS 1 — Die Konformitätsvermutung bleibt nur bestehen, solange die Fundstelle dieser Europäischen Norm in der im Amtsblatt der Europäischen Union veröffentlichten Liste erhalten bleibt. Anwender dieser Norm sollten regelmäßig die im Amtsblatt der Europäischen Union zuletzt veröffentlichte Liste einsehen.

WARNHINWEIS 2 — Für Produkte, die in den Anwendungsbereich dieser Norm fallen, können weitere Rechtsvorschriften der EU anwendbar sein.

Vorwort

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

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

Es wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass einige Elemente dieses Dokuments Patentrechte berühren können. ISO ist nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren. Details zu allen während der Entwicklung des Dokuments identifizierten Patentrechten finden sich in der Einleitung und/oder in der ISO-Liste der erhaltenen Patenterklärungen (siehe www.iso.org/patents).

Jeder in diesem Dokument verwendete Handelsname dient nur zur Unterrichtung der Anwender und bedeutet keine Anerkennung.

Für eine Erläuterung des freiwilligen Charakters von Normen, der Bedeutung ISO-spezifischer Begriffe und Ausdrücke in Bezug auf Konformitätsbewertungen sowie Informationen darüber, wie ISO die Grundsätze der Welthandelsorganisation (WTO, en: World Trade Organization) hinsichtlich technischer Handelshemmnisse (TBT, en: Technical Barriers to Trade) berücksichtigt, siehe www.iso.org/iso/foreword.html.

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

Diese dritte Ausgabe ersetzt die zweite Ausgabe (ISO 10993-7:2008, ISO 10993-7:2008/Cor 1:2009 und ISO 10993-7:2008/Amd 1:2019), die technisch überarbeitet wurden. Diese Ausgabe muss innerhalb von 3 Jahren nach Veröffentlichung umgesetzt werden.

Die wesentlichen Änderungen im Vergleich zur Vorgängerausgabe sind folgende:

- Hersteller legt zulässige Grenzwerte und Extraktionsbedingungen, die auf der Patientenpopulation und der Anwendungsdauer beruhen, fest;
- Zulassen der Anwendung einer Risikobeurteilung, um zulässige Grenzwerte zu ermitteln;
- Bereitstellen zusätzlicher Anleitung zur Freigabe von Produkten;
- Bereitstellen zusätzlicher Anleitung zur Bestimmung von Rückständen und der Faktoren, die einen Einfluss auf einen Rückstand haben.

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.

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. Die allgemeinen Anforderungen an die biologische Beurteilung und Prüfung von Medizinprodukten, die Auswahl der Prüfverfahren und die Zuordnung von Produkten zu Kategorien werden in Internationalen 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 11135:2014 erwähnt, ist es zur Ermittlung der Eignung von Ethylenoxid (EO) für die Sterilisation von Medizinprodukten wichtig, sicherzustellen, dass die Gehalte an EO- und Ethylenchlorhydrin-(ECH-)Rückständen bei der bestimmungsgemäßen Verwendung des Produkts 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 Dokuments wurden diese Auswirkungen berücksichtigt, zu denen Reizung, Schädigung von Organen, Mutagenität, Karzinogenität sowie Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit bei Mensch und Tieren gehören. In ähnlicher Weise wurden die schädlichen Auswirkungen von ECH und Ethylenglykol (EG) berücksichtigt. ECH kann entstehen, wenn EO in Kontakt zu freien Chloridionen kommt, während EG ein hydrolytisches Reaktionsprodukt von EO und Wasser ist. In der Praxis ist die Exposition mit EO und ECH bei den meisten Produkten beträchtlich geringer als die nach diesem Dokument ermittelten maximal zulässigen Grenzwerte. Für EG wurden keine zulässigen 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 in dieser Norm genannten Anforderungen gelten zusätzlich zu den Anforderungen an die biologischen Beurteilungen nach ISO 10993-1. Die biologische Beurteilung bildet zusammen mit den Grenzwerten für Rückstände aus dem EO-Sterilisationsverfahren die Rechtfertigung dafür, dass ein mit EO sterilisiertes Produkt für seine voraussichtliche Kontaktdauer sicher ist. 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, en: tolerable contact level) einbezogen, wie in 4.3.6.2 und Anhang D für EO sowie in 4.3.6.3 und Anhang E für ECH angegeben.

In dieser Ausgabe von ISO 10993-7 wird ein auf ISO 10993-17:2023 zurückgreifender Ansatz bezüglich Unsicherheitsfaktoren angewendet, um spezifische, von der Expositionsdauer abhängige Werte der tolerierbaren Aufnahme (TI, en: tolerable intake) für EO und ECH abzuleiten (angegeben in $\mu\text{g/kg/d}$). Das Besondere in dieser Ausgabe von ISO 10993-7 ist die Umwandlung des jeweiligen TI-Werts für EO bzw. ECH in für Teilpopulationen spezifische zulässige Grenzwerte für die kumulative Exposition (angegeben in mg/Produkt), die dazu dienen, das Ausmaß zu bestimmen, in dem EO und ECH, extrahiert unter klinisch relevanten Bedingungen und entsprechenden Zeitspannen, nach der Sterilisation vermindert werden muss.

Diese Ausgabe von ISO 10993-7 wendet im Vergleich zu ISO 10993-17:2023 einen anderen Ansatz zur Erarbeitung zulässiger Grenzwerte an, um sie für die Entwicklung, Validierung und Routineüberwachung der Ethylenoxid-Sterilisation in der Herstellung von fertigen Medizinprodukten nutzbar zu machen; der Schwerpunkt wird dabei auf die Risikobeurteilungen in Verbindung mit 3 chemischen Bestandteilen, die möglicherweise in mit Ethylenoxid sterilisierten Medizinprodukten zurückbleiben, gelegt. ISO 10993-7 erweitert diese Kenntnisse durch die Berechnung der größten Menge an EO, ECH oder EG, die in einem Medizinprodukt vorhanden sein kann, sodass es die Anforderungen in ISO 10993-17 immer erfüllen würde, wenn auf dieses Produkt die validierten Sterilisationszyklus-Parameter einwirken. Diese maximale Menge, oder der zulässige Grenzwert, wird in mg/Produkt angegeben, die als annehmbar gilt, wenn sie durch Exposition gegenüber diesem Medizinprodukt in den Körper aufgenommen wird. Diese zulässigen Grenzwerte sind bei der Bestimmung geeigneter Sterilisationsparameter, beispielsweise der Gaskonzentration und Verweildauer des Sterilisiermittels sowie der Belüftungstemperatur und der Haltezeit, hilfreich, wenn das für ein Produkt oder eine Produktgruppe anzuwendende Sterilisationsverfahren validiert wird. Des Weiteren dürfen die zulässigen Grenzwerte von Regulierungsbehörden, Herstellern und Aufbereitern verwendet werden, um

E DIN EN ISO 10993-7:2024-08
prEN ISO 10993-7:2024 (D)

Verfahren zu optimieren und die Auswahl und Qualifizierung von alternativen Materialien zum Schutz der Patientengesundheit zu unterstützen.

1 Anwendungsbereich

Dieses Dokument legt die zulässigen Grenzwerte für den Restgehalt von Ethylenoxid (EO) und Ethylenchlorhydrin (ECH) in 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 oder Komponenten, die weder direkten noch indirekten Patientenkontakt haben (z. B. *In-vitro*-Diagnostika), liegen außerhalb des Anwendungsbereiches dieses Dokuments. Dieses Dokument gilt nicht für Produkte, für die nachgewiesen wurde, dass sie EO oder dessen Abbauprodukt ECH nicht absorbieren oder zurückhalten, beispielsweise Medizinprodukte, die ausschließlich aus Metalllegierungen und Glas hergestellt wurden, siehe C.5 [228].

ANMERKUNG Dieses Dokument spezifiziert keine Grenzwerte für Ethylenglykol (EG). Für EG wurden keine produktbezogenen Grenzwerte festgelegt, da die Risikoabschätzung in Anhang F ergeben hat, dass die berechneten zulässigen Gehalte höher sind als die voraussichtlich bei einem Medizinprodukt auftretenden Gehalte.

2 Normative Verweisungen

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

ISO 10993-1:2018, *Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and testing within a risk management process*

ISO 10993-23, *Biological evaluation of medical devices — Part 23: Tests for irritation*

3 Begriffe

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

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

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

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

3.1

Lüftung

Teil des Sterilisationszyklus, in welchem das sterilisierende Agens und/oder dessen Reaktionsprodukte aus dem Medizinprodukt desorbieren, bis vorgegebene Niveaus erreicht sind

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.7]

3.2

zulässiger Grenzwert

AL, en: allowable limit

Menge an EO- oder ECH-Rückstand auf einem einzelnen Produkt, die keinen nennenswerten *gesundheitlichen Schaden* (3.10) für die Gesamtexposition des Patienten gegenüber dem Produkt darstellt

Anmerkung 1 zum Begriff: Zulässige Grenzwerte werden in mg/Produkt für jede anwendbare Expositionsdauer angegeben. Diese Grenzwerte repräsentieren annehmbare biologische Risiken für Medizinprodukte unter den Umständen ihrer voraussichtlichen Kontaktdauer.

3.3

kumulative Exposition

Gesamtmenge an EO und ECH, die für eine festgelegte Zeitdauer Kontakt zum Körper hat

Anmerkung 1 zum Begriff: Kumulative Exposition trifft auf mehrfache Anwendungen des gleichen Produkts beim selben Patienten oder Anwender zu. Wenn zum Beispiel mehrere Produkte gleichzeitig oder wiederholt über eine festgelegte Zeitdauer angewendet werden.

Anmerkung 2 zum Begriff: Wenn die Verwendungsdauer eines Produkts kürzer ist als bei den Expositionskategorien kurzzeitiger Kontakt und längerer Kontakt, das Produkt aber für wiederholte oder mehrfache Anwendungen vorgesehen ist, welche die einer anderen Expositionskategorie (längerer Kontakt oder Langzeitkontakt) überschreiten, werden die gesamten Rückstände zusammengefasst und es gelten die zusätzlichen Kategorien, z. B. bei Dialysatorkartuschen, die weniger als 24 h, aber wiederholt und über lange Zeitspannen verwendet werden.

3.4

begleitender Expositionsfaktor

CEF, en: concomitant exposure factor

numerischer Sicherheitsfaktor, der die Exposition des Patienten gegenüber der gleichzeitigen Verwendung anderer EO-sterilisierter Medizinprodukte als dem geprüften Medizinprodukt berücksichtigt

Anmerkung 1 zum Begriff: Der CEF wird aus dem Kehrwert der Anzahl der Produkte (1/Produkt), die während des Verfahrens verwendet werden, berechnet. Der voreingestellte Wert von 0,2 beruht auf der Annahme, dass fünf andere Produkte während eines Verfahrens benutzt werden, siehe 4.4.5 sowie A.2.4 und D.3.2 für weitere Einzelheiten.

3.5

Zyklus

Satz von Parametern, aus denen das Sterilisationsverfahren besteht

3.6

voreingestellter Wert

Wert oder Faktor, der bei der Ableitung einer *tolerierbaren Kontaktdosis* (3.24) oder einer *tolerierbaren Aufnahme* (3.26) bei Fehlen spezifischer Daten verwendet wird [z. B. ein *Unsicherheitsfaktor* (3.28)]

[QUELLE: ISO 10993-17:2023, 3.5, modifiziert – „geschätzten ungünstigsten Expositionsdosis“ wurde entfernt und durch „tolerierbare Kontaktdosis“ ersetzt.]

3.7

Dosis-Reaktion

Beziehung zwischen einer Dosis und einem zu beobachtenden Schaden

Anmerkung 1 zum Begriff: Im Allgemeinen gibt es zwei Arten von Dosis-Reaktions-Beziehungen. Die erste Art ist die Änderung der Reaktion eines Individuums auf eine Reihe von Dosen. Die zweite Art ist die zwischen Individuen auftretende Streuung der Reaktion auf eine Reihe von Dosen.

[QUELLE: ISO 10993-17:2023, 3.6]

3.8

erschöpfende Extraktion

in mehreren Schritten durchgeführte Extraktion, bis der Gehalt der extrahierten Substanz in einem anschließenden Extraktionsschritt weniger als 10 % des bei der ersten Extraktion festgestellten Gehalts beträgt

Anmerkung 1 zum Begriff: Auf der Grundlage des Siedepunkts von EO (10,7 °C) und der Kenntnis, dass neben EO und ECH andere Substanzen aus dem untersuchten Produkt extrahiert werden können, könnte die gravimetrische Analyse nicht geeignet sein, um den Erschöpfungsgrad zu bestimmen.

[QUELLE: ISO 10993-18:2020, 3.15, modifiziert – „gravimetrische Analyse“ wurde entfernt und Anmerkung 1 zum Begriff wurde hinzugefügt.]

3.9

von außen mit dem Körperinneren in Kontakt kommendes Medizinprodukt

Medizinprodukt oder Komponente eines Medizinprodukts, das/die sich teilweise oder vollständig außerhalb des Körpers befindet, jedoch in direktem oder indirektem Kontakt mit den inneren Körperflüssigkeiten und/oder Geweben steht

[QUELLE: ISO 10993-1:2018, 3.7]

3.10

gesundheitlicher Schaden

unerwünschte Reaktion, wie z. B. eine Veränderung der Morphologie, der Physiologie, des Wachstums, der Entwicklung, der Fortpflanzung oder der Lebenserwartung, die

- a) die Funktion eines Organs oder Systems, eines Organismus oder einer (Teil-)Population beeinträchtigt,
- b) die Fähigkeit, eine Funktionsbeeinträchtigung zu tolerieren, reduziert oder
- c) die Empfindlichkeit gegenüber anderen Einflüssen, die die Funktion beeinträchtigen, erhöht.

Anmerkung 1 zum Begriff: Beispiele für (Teil-)Populationen sind u. a. männlich, weiblich, Frühgeborene, Erwachsene.

[QUELLE: ISO 10993-17:2023, 3.8]

3.11

Beladung

Produkt, Ausrüstung oder Materialien, die gemeinsam in einem Betriebszyklus aufbereitet werden

Anmerkung 1 zum Begriff: Wird häufig als Sterilisationscharge oder Sterilisatorbeladung bezeichnet.

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.155]

3.12

Implantat

Medizinprodukt, das dazu bestimmt ist, als Ganzes in den menschlichen Körper eingebracht zu werden oder eine Epitheloberfläche oder die Oberfläche des Auges mittels eines klinischen Eingriffs zu ersetzen, und das dazu bestimmt ist, nach dem Verfahren dort zu verbleiben

[QUELLE: ISO 10993-1:2018, 3.10]

3.13

Irritation

örtliche unspezifische entzündliche Reaktion auf eine einmalige, wiederholte oder andauernde Einwirkung einer Substanz/eines Materials

[QUELLE: ISO 10993-17:2023, 3.12]

3.14

niedrigste Dosis, die eine zu beobachtende unerwünschte Wirkung auslöst

LOAEL, en: lowest observed adverse effect level

niedrigste durch Versuch oder Beobachtung gefundene Konzentration oder Menge eines identifizierten Bestandteils, die unter festgelegten Expositionsbedingungen einen nachweisbaren *gesundheitlichen Schaden* (3.10) verursacht

[QUELLE: ISO 10993-17:2023, 3.13, modifiziert – Anmerkung 1 zum Begriff wurde entfernt.]

3.15

minimal reizende Dosis

MIL, en: minimally irritating level

geringste Menge eines identifizierten Bestandteils je Oberfläche, die, wie durch gültige experimentelle Belege oder Beobachtung festgestellt, reizend auf das Gewebe an der Kontaktstelle wirkt

Anmerkung 1 zum Begriff: Die minimal reizende Dosis wird üblicherweise in Mikrogramm je Quadratzentimeter ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) angegeben.

[QUELLE: ISO 10993-17:2023, 3.15]

3.16

Modifikationsfaktor

MF

mathematisches Produkt von *Unsicherheitsfaktoren* (3.28)

[QUELLE: ISO 10993-17:2023, 3.16]

3.17

nicht reizende Dosis

NIL, en: non-irritating level

höchste Menge eines identifizierten Bestandteils je Oberfläche, die, wie durch gültige experimentelle Belege oder Beobachtung festgestellt, keine *Irritation* (3.13) des Gewebes an der Kontaktstelle auslöst

Anmerkung 1 zum Begriff: Die nicht reizende Dosis wird üblicherweise in Mikrogramm je Quadratzentimeter ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) angegeben.

[QUELLE: ISO 10993-17:2023, 3.17]

3.18

Dosis ohne zu beobachtende unerwünschte Wirkungen

NOAEL, en: no observed adverse effect level

höchste durch Versuch oder Beobachtung gefundene Konzentration oder Menge eines identifizierten Bestandteils, die unter festgelegten Expositionsbedingungen keinen nachweisbaren *gesundheitlichen Schaden* (3.10) beim Zielorganismus verursacht

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Dosis ohne zu beobachtende unerwünschte Wirkungen wird üblicherweise in Mikrogramm je Kilogramm je Tag ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$) angegeben.

[QUELLE: ISO 10993-17:2023, 3.18]

3.19

pharmakokinetische Modellierung auf physiologischer Grundlage (PBPK-Modellierung)

System der Modellierung biologischer Wirkungen, das metabolische und pharmakokinetische Unterschiede zwischen verschiedenen Tierspezies berücksichtigt

Anmerkung 1 zum Begriff: Solche Daten sollten immer genutzt werden, wenn sie verfügbar und auf die voraussichtliche Kontaktdauer des Medizinprodukts anwendbar sind.

3.20

Rückstand

Menge an EO oder ECH, die nach EO-Sterilisation in oder auf dem Produkt zurückbleibt

3.21

Sicherheit

Freiheit von nicht annehmbaren Risiken

[QUELLE: ISO 14971:2019, 3.26]

3.22

Extraktion durch simulierte Anwendung

Extraktion unter Anwendung eines Verfahrens, das die klinische Anwendung nachahmt

Anmerkung 1 zum Begriff: Eine Extraktion durch simulierte Anwendung wird durchgeführt, um die Art und Menge der Substanzen abzuschätzen, deren Freisetzung aus einem Medizinprodukt während dessen klinischer Anwendung erwartet wird. Eine Extraktion durch simulierte Anwendung dient der Erstellung eines Profils der extrahierbaren Substanzen, welches das Profil der herauslösbaren Substanzen unter ungünstigsten Bedingungen repräsentiert, das heißt, dass alle herauslösbaren Substanzen auch extrahierbare Substanzen sind und die Werte aller einzelnen extrahierbaren Substanzen mindestens gleich denen aller einzelnen herauslösbaren Substanzen sind.

[QUELLE: ISO 10993-18:2020, 3.35]

3.23

Medizinprodukt mit Kontakt zu Körperoberflächen

Medizinprodukt, das Kontakt zu unversehrter Haut, zu Schleimhaut oder zu verletzten oder geschädigten Hautpartien hat

3.24

tolerierbare Kontaktdosis

TCL, en: tolerable contact level

Schätzung der Exposition durch Oberflächenkontakt gegenüber einem identifizierten Bestandteil ohne nennenswerte *Irritation* (3.13)

Anmerkung 1 zum Begriff: Die tolerierbare Kontaktdosis wird üblicherweise in Mikrogramm je Quadratzentimeter ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) Gewebe an der Kontaktstelle angegeben.

[QUELLE: ISO 10993-17:2023, 3.25]

3.25

tolerierbare Exposition

TE

Produkt aus *tolerierbarer Aufnahme* (3.26), der Körpermasse und dem begleitenden Expositionsfaktor

Anmerkung 1 zum Begriff: Sie wird üblicherweise in Milligramm je Tag bezogen auf den Patienten angegeben.

3.26

tolerierbare Aufnahme

TI, en: tolerable intake

Schätzung der täglichen Exposition gegenüber einem identifizierten Bestandteil über eine bestimmte Zeitspanne (z. B. akut, subakut, subchronisch oder chronisch) und bezogen auf die Körpermasse, von der anzunehmen ist, dass sie keinen nennenswerten *gesundheitlichen Schaden* (3.10) verursacht

Anmerkung 1 zum Begriff: Die tolerierbare Aufnahme wird üblicherweise in Mikrogramm je Kilogramm je Tag ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$) angegeben. Sie wird hergeleitet, um einen zulässigen Grenzwert für einen Bestandteil eines Medizinprodukts festzulegen.

[QUELLE: ISO 10993-17:2023, 3.26]

3.27

Bewertung des toxikologischen Risikos

Bestimmung, ob eine Expositionsdosis eines Bestandteils einen nennenswerten *gesundheitlichen Schaden* (3.10) auslösen oder nicht auslösen kann

[QUELLE: ISO 10993-17:2023, 3.29]

3.28

Unsicherheitsfaktor

UF

numerischer Wert zur Berücksichtigung von Unsicherheiten bei der Extrapolation eines Ausgangspunkts auf Individuen, die gegenüber einem toxikologisch bedenklichen Bestandteil exponiert sein können

BEISPIEL Beispiele für Extrapolationstypen sind u. a. Extrapolation innerhalb einer Spezies, zwischen Spezies, hinsichtlich des Anwendungsweges und hinsichtlich der Studiendauer.

[QUELLE: ISO 10993-17:2023, 3.31]

4 Anforderungen

4.1 Allgemeines

Dieser Abschnitt legt die maximal zulässigen Rückstände an Ethylenoxid (EO) und Ethylenchlorhydrin (ECH) für jedes einzelne mit EO sterilisierte Medizinprodukt fest. Lokale (akute) Effekte (z. B. Irritationen) wurden berücksichtigt und in die tolerierbare Kontaktdosis (TCL) einbezogen.

Die Anforderungen in diesem Dokument gelten zusätzlich zu den in ISO 10993-1 dargelegten Anforderungen. 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 könnten zu anderen Grenzwerten als den in 4.3 festgelegten führen, die für den Schutz gegen lokale Irritationen und systemische Wirkungen ausgelegt sind.

Dieses Dokument darf nicht auf kommerziell vermarktete Medizinprodukte angewendet werden, um eine Neubeurteilung historischer Daten über chemische Bestandteile vorzuschreiben, die zuvor unter Verwendung der zum Zeitpunkt der Bewertung aktuellen Ausgabe dieses Dokuments beurteilt wurden. Darin eingeschlossen ist die Bestätigung, dass keine der in ISO 10993-1:2018, 4.9 genannten Probleme aufgetreten sind; andernfalls ist eine Neubeurteilung erforderlich, um die Einhaltung zulässiger Grenzwerte nachzuweisen. Diese Beurteilung darf auch eine erneute Prüfung beinhalten.

ANMERKUNG 1 In den früheren Ausgaben dieser Norm wurde ein Grenzwert von 4 mg für EO und 9 mg für ECH für eine Erwachsenenpopulation mit kurzzeitigem Kontakt (mit CEF = 0,2) und 70 kg Körpermasse, mit einem UF1 von 10 für die Variabilität innerhalb der Spezies, angegeben. Aus toxikologischer Sicht unterscheiden sich diese Werte nicht signifikant von den in der aktuellen Überarbeitung dieser Norm berechneten Werten und rechtfertigen diese Änderungen bei den zulässigen Grenzwerten keine erneute Beurteilung von Produkten, die die Grenzwerte der Vorgängerversion dieser Norm eingehalten haben.

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

ANMERKUNG 2 Informationen über die Ableitung der Grenzwerte in diesem Dokument sowie andere Hintergrundinformationen und Anleitungen zur Anwendung dieses Dokuments sind in den informativen Anhängen enthalten.

4.2 Einteilung der Produkte in Kategorien

Bei der Festlegung der maximalen Tagesdosis von EO und ECH, die ein Medizinprodukt an Patienten abgeben darf, muss das Medizinprodukt nach der Dauer des Körperkontaktes nach ISO 10993-1 eingeteilt werden:

- a) Kurzzeitiger Kontakt – Medizinprodukte, deren kumulative Summe einmaliger, mehrfacher oder wiederholter Kontaktdauern bis zu 24 h beträgt;
- b) Längerer Kontakt – Medizinprodukte, deren kumulative Summe mehrfacher oder wiederholter Kontaktdauern wahrscheinlich mehr als 24 h beträgt, aber 30 d nicht überschreitet;
- c) Langzeitkontakt – Medizinprodukte, deren kumulative Summe 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, muss die strengere Prüfungsanforderung und/oder Betrachtung der Beurteilung angewendet werden. Bei Mehrfachexpositionen muss bei der Entscheidung über die Einteilung des Produkts in eine bestimmte Kategorie die Möglichkeit kumulativer Effekte berücksichtigt werden, wobei die Gesamtzeit, in der die Expositionen erfolgen, bedacht werden muss.

Die Prüfung hinsichtlich EO oder ECH ist für Produkte mit vorübergehendem Körperkontakt in Übereinstimmung mit ISO 10993-1:2018, 5.3.2 nicht erforderlich. Bei Produkten aus Materialien, die auch noch Kontakt mit dem Körper haben könnten, nachdem das Medizinprodukt entfernt wurde, beispielsweise Beschichtungen oder Schmierstoffe, kann jedoch eine detailliertere Biokompatibilitätsbeurteilung notwendig sein. Die kumulative Anwendung sollte ebenso berücksichtigt werden.

4.3 Zulässige Grenzwerte

4.3.1 Allgemeines

Für jedes Medizinprodukt darf die maximale Exposition gegenüber EO und ECH, der Patienten ausgesetzt werden, den zulässigen Grenzwert (siehe Tabelle 1) für die entsprechende Expositionskategorie (siehe 4.2) nicht überschreiten. Alternative Grenzwerte dürfen auf der Grundlage der Risikobeurteilung, die die Anwendung des Produkts und die Patientenpopulation berücksichtigt, berechnet werden. Das Verfahren wurde angewendet, um die tolerierbare Aufnahme (TI), wie in Anhang D für EO bzw. in Anhang E für ECH beschrieben, zu erarbeiten.

Bei Produkten mit längerem Kontakt sind zusätzliche Grenzwerte für die erste 24-stündige Expositionsdauer und bei Produkten mit Langzeitkontakt für die erste 24-stündige und die erste 30-tägige Expositionsdauer angegeben. Diese Grenzwerte setzen Beschränkungen bei den Mengen an EO und ECH, die während dieser frühen Zeiträume an den Patienten abgegeben werden dürfen.

Für den begleitenden Expositionsfaktor (CEF) wird, auf der Grundlage von 5 gleichzeitig verwendeten Produkten, ein Voreinstellungswert von 0,2 eingesetzt. Wenn Daten über die Anzahl der zu einem Zeitpunkt verwendeten Produkte verfügbar sind, z. B. bei Systemen aus mehreren Produkten, Produkt-Kits oder Produkten mit Langzeitkontakt, dann darf der CEF-Voreinstellungswert von 0,2 geändert werden (siehe 4.4.5, A.2.4 und D.3.2 für eine weitergehende Begründung).

Die tolerierbare Exposition (TE) muss auf der Grundlage der tolerierbaren Aufnahme (TI), multipliziert mit der Körpermasse (m_b) und dem CEF, berechnet werden.

$$TE = TI \times m_b \times CEF \quad (1)$$

Der zulässige Grenzwert muss auf der Grundlage der tolerierbaren Exposition, multipliziert mit der Anzahl der Tage in der Kategorie, bestimmt werden, es sei denn ein alternativer Grenzwert kann begründet werden.

$$AL = TE \times \left(\frac{\text{Anzahl der Tage der Kontaktdauer mit dem Medizinprodukt}}{\text{Anzahl der während dieser Dauer verwendeten Medizinprodukte}} \right) \quad (2)$$

Die bestimmungsgemäße Population muss dokumentiert werden.

ANMERKUNG Kumulative Grenzwerte (Gesamtmenge je Zeitspanne der Anwendung) sind protektiv beim inhalativen und parenteralen Expositionsweg, weil der niedrigste Ausgangspunkt (PoD, en: point of departure) gewählt wird, der bei diesen Expositionswegen protektiv ist.

Tabelle 1 — Voreinstellungswerte für Gleichung (1) und Gleichung (2)

Kontaktkategorie	TI für EO mg/kg/d	TI für ECH mg/kg/d	CEF Voreinstellungs- wert	Voraussichtliche Kontaktdauer d
Kurzzeitiger Kontakt	0,3	0,64	0,2	1
Längerer Kontakt	0,3	0,27		nicht mehr als 30
Langzeitkontakt	0,02	0,029		Voreinstellungswert 25 000 d nicht mehr als [5 840 d (0 bis 16 Jahre)] Voreinstellungswert [19 160 d (> 16 Jahre)]

4.3.2 Produkte mit kurzzeitigem Kontakt

Die zulässigen Grenzwerte (AL) für Produkte mit kurzzeitigem Kontakt beruhen auf dem Wert für die tolerierbare Aufnahme (TI) von 0,3 mg/kg/d für EO, 0,64 mg/kg/d für ECH, mit CEF = 0,2 (Voreinstellungswert), wie in Abschnitt D.3 bzw. Abschnitt E.4 bestimmt. Der durch simulierte Anwendung oder erschöpfende Extraktion erhaltene Schätzwert der gesamten kumulativen Exposition gegenüber EO und ECH muss mit dem zulässigen Grenzwert für kurzzeitigen Kontakt verglichen werden, sofern kein anderer Wert gerechtfertigt ist. Alternativ kann eine gezielte Beurteilung zur Bewertung des toxikologischen Risikos, das mit der Exposition gegenüber EO oder ECH aus der voraussichtlichen Kontaktdauer eines spezifischen Medizinprodukts verbunden ist, durchgeführt werden, um die geeigneten Grenzwerte zu bestimmen.

$$TE = TI \times m_b \times CEF \quad (3)$$

AL für EO =

$$0,3 \text{ mg/kg/d} \times m_b \times 0,2 \times \left(\frac{1}{\text{Anzahl der während dieser Dauer verwendeten Medizinprodukte}} \right) \quad (4)$$

AL für ECH =

$$0,64 \text{ mg/kg/d} \times m_b \times 0,2 \times \left(\frac{1}{\text{Anzahl der während dieser Dauer verwendeten Medizinprodukte}} \right) \quad (5)$$

Die Beispiele für zulässige Grenzwerte in Tabelle 2 beruhen auf ausgewählten Patientenpopulationen. Auf der Grundlage der Produktanwendung und der vorgesehenen Patientenpopulation(en) können andere zulässige Grenzwerte besser geeignet sein.

Tabelle 2 — Beispiele für zulässige Grenzwerte für kurzzeitigen Kontakt

Patientenpopulation	Körpermasse der Patienten kg	EO mg/Produkt	ECH mg/Produkt
Erwachsene – geschlechtsneutral (> 16 Jahre)	60	3,6 mg/Produkt	7,7 mg/Produkt
Jugendliche (10 bis 16 Jahre)	25	1,5 mg/Produkt	3,2 mg/Produkt

Tabelle 2 (fortgesetzt)

Patientenpopulation	Körpermasse der Patienten kg	EO mg/Produkt	ECH mg/Produkt
Kinder (1 bis 9 Jahre)	10	0,6 mg/Produkt	1,3 mg/Produkt
Kleinkinder (< 1 Jahr)	3,5	0,21 mg/Produkt	0,45 mg/Produkt
ANMERKUNG Basierend auf der voraussichtlichen Kontaktdauer für das Produkt sollte die niedrigste Körpermasse der Patientenpopulation verwendet werden, siehe Abschnitt C.4.			

4.3.3 Produkte mit längerem Kontakt

Die zulässigen Grenzwerte für Produkte mit längerem Kontakt beruhen auf dem TI-Wert von 0,3 mg/kg/d für EO bzw. 0,27 mg/kg/d für ECH, der Körpermasse m_b sowie mit CEF = 0,2 (Voreinstellungswert), wie in Abschnitt D.3 bzw. Abschnitt E.4 bestimmt. Der durch Extraktion durch simulierte Anwendung oder erschöpfende Extraktion erhaltene Schätzwert der kumulativen Exposition muss mit dem entsprechenden Grenzwert für längeren Kontakt von bis zu 30 d verglichen werden, sofern kein anderer Wert gerechtfertigt ist. Die kumulativen zulässigen Grenzwerte in Tabelle 3 beruhen auf einem CEF von 0,2 und einem voraussichtlichen Kontakt von 10 d. Alternativ kann eine gezielte Beurteilung zur Bewertung des toxikologischen Risikos, das mit der Exposition gegenüber EO oder ECH aus dem voraussichtlichen Kontakt eines spezifischen Medizinprodukts verbunden ist, durchgeführt werden, um die geeigneten Grenzwerte zu bestimmen.

$$AL = TI \times m_b \times CEF \times \left(\frac{\text{Anzahl der Tage der Kontaktdauer mit dem Medizinprodukt}}{\text{Anzahl der während dieser Dauer verwendeten Medizinprodukte}} \right) \quad (6)$$

$$AL \text{ für EO} = 0,3 \text{ mg/kg/d} \times m_b \times 0,2 \times \left(\frac{\text{Anzahl der Tage der Kontaktdauer mit dem Medizinprodukt}}{\text{Anzahl der während dieser Dauer verwendeten Medizinprodukte}} \right) \text{ bis zu 30 d} \quad (7)$$

$$AL \text{ für ECH} = 0,27 \text{ mg/kg/d} \times m_b \times 0,2 \times \left(\frac{\text{Anzahl der Tage der Kontaktdauer mit dem Medizinprodukt}}{\text{Anzahl der während dieser Dauer verwendeten Medizinprodukte}} \right) \text{ bis zu 30 d} \quad (8)$$

Medizinprodukte mit längerem Kontakt müssen in der ersten 24-h-Zeitspanne die zulässigen Grenzwerte für kurzzeitigen Kontakt in 4.3.2 einhalten.

Tabelle 3 — Beispiele für zulässige Grenzwerte für längeren Kontakt bei voraussichtlichem Kontakt von 10 d

Patientenpopulation	Körpermasse der Patienten kg	EO mg/Produkt	ECH mg/Produkt
Erwachsene – geschlechtsneutral (> 16 Jahre)	60	36	32
Jugendliche (10 bis 16 Jahre)	25	15	14

Tabelle 3 (fortgesetzt)

Patientenpopulation	Körpermasse der Patienten kg	EO mg/Produkt	ECH mg/Produkt
Kinder (1 bis 9 Jahre)	10	6,0	5,4
Kleinkinder (< 1 Jahr)	3,5	2,1	1,9
ANMERKUNG Basierend auf der voraussichtlichen Kontaktdauer für das Produkt sollte die niedrigste Körpermasse der Patientenpopulation verwendet werden, siehe Abschnitt C.4.			

4.3.4 Produkte mit Langzeitkontakt

4.3.4.1 Ethylenoxid

Im Falle von EO beruht die tolerierbare Exposition für Produkte zum Langzeitgebrauch auf dem TI-Wert 0,02 mg/kg/d. Der zulässige Grenzwert für die Allgemeinbevölkerung (Erwachsene) wird durch Multiplikation der TE, die sich aus einer einzelnen oder wiederholten Anwendung eines Medizinprodukts ergibt, mit der Anzahl der Tage des voraussichtlichen Kontakts bestimmt.

$$\text{Erwachsene TE}_{\text{EO}} = \text{TI} \times m_b \times \text{CEF} = 0,02 \times 60 \text{ kg} \times 0,2 = 0,24 \text{ mg/d} \quad (9)$$

$$\begin{aligned} \text{Erwachsene AL}_{\text{EO}} = \\ 0,24 \text{ mg/d} \times \left(\frac{\text{Anzahl der Tage der Kontaktdauer mit dem Medizinprodukt}}{\text{Anzahl der während dieser Dauer verwendeten Medizinprodukte}} \right) \end{aligned} \quad (10)$$

Im Falle von Medizinprodukten, deren Anwendung bei pädiatrischen Patienten in einem spezifischen Zeitrahmen (Alter) vorgesehen ist, kann der TE-Wert auf der Grundlage der in Tabelle D.9 gegebenen Werte berechnet werden. Bei einem Medizinprodukt, deren Verwendung über den gesamten pädiatrischen Zeitrahmen (Alter 0 bis 16 Jahre) und während des Erwachsenenalters vorgesehen ist, beträgt der TE-Wert 0,11 mg/d, siehe D.5.7. Der Schätzwert der kumulativen Exposition sollte mit dem entsprechenden Grenzwert verglichen werden, sofern kein anderer Wert gerechtfertigt ist.

$$\text{Pädiatrische Patienten TE}_{\text{EO}} = \text{TI} \times m_b \times \text{CEF} \quad (11)$$

$$\begin{aligned} \text{Pädiatrische Patienten AL}_{\text{EO}} = \\ \text{TE} \times \left(\frac{\text{Anzahl der Tage der Kontaktdauer mit dem Medizinprodukt}}{\text{Anzahl der während dieser Dauer verwendeten Medizinprodukte}} \right) \end{aligned} \quad (12)$$

Medizinprodukte mit Langzeitkontakt müssen in der ersten 24-h-Zeitspanne und in der ersten 30-d-Zeitspanne die zulässigen Grenzwerte für kurzzeitigen Kontakt in 4.3.2 bzw. 4.3.3 einhalten.

4.3.4.2 Ethylenchlorhydrin

Im Falle von ECH beruht die tolerierbare Exposition für Produkte zum Langzeitgebrauch auf dem TI-Wert 0,029 mg/kg/d. Der auf der voraussichtlichen Kontaktdauer basierende zulässige Grenzwert für die Allgemeinbevölkerung (Erwachsene) wird durch Multiplikation der TE, die sich aus einer einzelnen oder wiederholten Anwendung eines Medizinprodukts ergibt, mit der Anzahl der Tage des voraussichtlichen Kontakts bestimmt.

$$\text{Erwachsene TE}_{\text{ECH}} = 0,029 \text{ mg/kg/d} \times 60 \text{ kg} \times 0,2 = 0,35 \text{ mg/d} \quad (13)$$

$$\begin{aligned} \text{Erwachsene AL}_{\text{ECH}} = & \\ \text{TE (0,35 mg/d)} \times \left(\frac{\text{Anzahl der Tage der Kontaktdauer mit dem Medizinprodukt}}{\text{Anzahl der während dieser Dauer verwendeten Medizinprodukte}} \right) & \quad (14) \end{aligned}$$

Im Falle von Medizinprodukten, deren Anwendung bei pädiatrischen Patienten in einem spezifischen Zeitrahmen vorgesehen ist, kann der TE-Wert auf der Grundlage der in Tabelle E.5 aufgeführten Werte berechnet werden. Bei einem Medizinprodukt, deren Verwendung über den gesamten pädiatrischen Zeitrahmen (Alter 0 bis 16 Jahre) und während des Erwachsenenalters vorgesehen ist, beträgt der TE-Wert 0,16 mg/d, siehe E.4.2.3. Der Schätzwert der kumulativen Exposition sollte mit dem entsprechenden Grenzwert verglichen werden, sofern kein anderer Wert gerechtfertigt ist.

$$\text{Pädiatrische Patienten TE}_{\text{ECH}} = \text{TI}(0,029 \text{ mg/kg/d}) \times m_b \times \text{CEF} \quad (15)$$

$$\begin{aligned} \text{Pädiatrische Patienten AL}_{\text{ECH}} = & \\ \text{TE} \times \left(\frac{\text{Anzahl der Tage der Kontaktdauer mit dem Medizinprodukt}}{\text{Anzahl der während dieser Dauer verwendeten Medizinprodukte}} \right) & \quad (16) \end{aligned}$$

Medizinprodukte mit Langzeitkontakt müssen in der ersten 24-h-Zeitspanne und in der ersten 30-d-Zeitspanne die zulässigen Grenzwerte für kurzzeitigen Kontakt in 4.3.2 bzw. 4.3.3 einhalten.

4.3.5 Sonderfälle

4.3.5.1 Allgemeines

Für bestimmte Medizinprodukte sind die voreingestellten zulässigen Grenzwerte für EO und ECH nicht geeignet. Die Begründung für EO- und ECH-Grenzwerte in Sonderfällen, die von den allgemeinen Anforderungen abweichend sind, wird in Anhang C gegeben. Wenn für besondere, empfindliche Populationen Sonderfälle gelten, müssen die in 4.3.5.1 bis 4.3.5.7 dargestellten Grenzwerte angepasst werden, siehe Abschnitt C.4. Beispiele für Grenzwerte für empfindliche Populationen werden unten, in Tabelle 4, gegeben.

4.3.5.2 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 Produkts 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.

4.3.5.3 Bei Blutzellseparatoren, die bei der Blutabnahme von Patienten und Spendern verwendet werden, beträgt der Grenzwert für kurzzeitigen Kontakt bei Erwachsenen 9 mg für EO bzw. 19 mg für ECH. Die Grenzwerte für EO und ECH für längeren Kontakt und Langzeitkontakt sind anzuwenden, siehe 4.3.3 und 4.3.4.

4.3.5.4 Bei extrakorporalen Produkten für die Blutreinigung betragen die für EO und ECH festgelegten Grenzwerte für kurzzeitigen Kontakt 4,6 mg/Produkt. Die EO- und ECH-Grenzwerte für längeren Kontakt und Langzeitkontakt dürfen überschritten werden, siehe 4.3.3 und 4.3.4.

4.3.5.5 Bei Blutreinigungsprodukten für die Peritonealdialyse darf die EO-Dosis 4 mg je Produkt bzw. die ECH-Dosis 3 mg je Produkt in jeder 24-h-Zeitspanne, oder 90 mg bei 30 d, nicht überschreiten. Die EO-Grenzwerte für einen Langzeitkontakt dürfen überschritten werden, siehe 4.3.4.

4.3.5.6 Bei Blutoxygenatoren und -behältern darf die an den Patienten abgegebene Dosis bei kurzzeitigem Kontakt 54 mg EO bzw. 38 mg ECH nicht überschreiten. Bei längerem Kontakt darf die Dosis an Rückständen 108 mg EO bzw. 97 mg ECH nicht überschreiten. Die voreingestellten Grenzwerte für Langzeitkontakt sind anzuwenden, siehe 4.3.4.

4.3.5.7 Bei Produkten, die bei Herz-Lungen-Bypass-Operationen (außer Blutoxygenatoren und -behältern) verwendet werden, müssen die Grenzwerte für kurzzeitigen Kontakt 18 mg für EO und 38 mg für ECH betragen. Die Grenzwerte für EO und ECH für längeren Kontakt und Langzeitkontakt sind anzuwenden, siehe 4.3.3 und 4.3.4.

4.3.5.8 Für alle Produkte wie Abdecktücher, die für lockeren Kontakt nur mit intakter Haut bestimmt sind, gelten nur die TCL-Grenzwerte, oder das Produkt darf nicht reizend sein, wie in ISO 10993-23 festgelegt, siehe 4.3.6.

Tabelle 4 — Beispiele für zulässige Grenzwerte für kurzzeitigen Kontakt in Sonderfällen (mg/Produkt)

Patienten- population	Körper- masse der Patienten kg	Blutzell- separa- toren EO	Blutzell- separa- toren ECH	Herz- Lungen- Bypass- Produkte EO	Herz- Lungen- Bypass- Produkte ECH	Blutoxy- genatoren und Blut- behälter EO	Blutoxy- genatoren und Blut- behälter ECH
Erwachsene – geschlechtsneutral (> 16 Jahre)	60	9,0	19	18	38	54	38
Jugendliche (10 bis 16 Jahre)	25	3,8	8,0	8	16	23	16
Kinder (1 bis 9 Jahre)	10	1,5	3,2	3,2	6,4	9,0	6,4
Kleinkinder (< 1 Jahr)	3,5	0,53	1,1	1,1	2,2	3,2	2,2
ANMERKUNG Für Körpermassen, die mit anderen Altersgruppen als Teilpopulationen verbunden sind, ist eine Begründung erforderlich, siehe Abschnitt C.4.							

4.3.6 Tolerierbare Kontaktdosis

4.3.6.1 Überblick

Die tolerierbare Kontaktdosis (TCL) soll sicherstellen, dass Medizinprodukte mit Kontakt zu Körperoberflächen, Teile von Medizinprodukten, die von außen mit dem Körperinneren in Kontakt kommen, die Gewebe/Knochen/Dentin direkt berühren, sowie Implantate, die direkt in Kontakt mit Gewebe/Knochen/Dentin kommen, keine lokale Irritation verursachen. Die TCL beruht auf der Menge an EO und ECH je Flächeneinheit eines Medizinprodukts. Mit Ausnahme von Sonderfällen müssen diese Grenzwerte zusätzlich zu den Grenzwerten in 4.3.2 berücksichtigt werden. Die 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 des Produkts. Zusätzliche Einzelheiten zur TCL finden sich in Anhang D (EO) und Anhang E (ECH).

ANMERKUNG 1 ISO 10993-1:2018 enthält Informationen zur Kategorisierung sowie Beispiele für Produkte mit Kontakt zu Körperoberflächen [5.2.2] und für Implantate [5.2.4] sowie für von außen mit Gewebe/Knochen/Dentin in Kontakt kommende Medizinprodukte [5.2.3 b)].

ANMERKUNG 2 Diese Grenzwerte gelten für alle Medizinprodukte mit Patientenkontakt, unabhängig von ihrer Kategorie, aber nur während der kurzzeitigen Kontaktdauer.

ANMERKUNG 3 Da die TCL auf der Menge an EO oder ECH je Flächeneinheit beruht, sind Anpassungen für besondere Populationen (d. h. pädiatrische Patienten) nicht erforderlich.

4.3.6.2 Tolerierbare Kontaktdosis für EO

Der TCL_{EO} -Wert darf $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ für die Anwendungsdauer von bis zu 24 h nicht überschreiten, oder das Produkt darf nicht reizend sein, wie in ISO 10993-23 festgelegt.

ANMERKUNG Proben für den Irritationstest sollten für die kürzeste Zeit zwischen Sterilisation und Patientenkontakt repräsentativ sein, es sei denn die Daten weisen darauf hin, dass die EO-Rückstände nicht abnehmen, siehe 4.4.3.

4.3.6.3 Tolerierbare Kontaktdosis für ECH

Der TCL_{ECH} -Wert darf $5 \text{ mg}/\text{cm}^2$ für die Anwendungsdauer von bis zu 24 h nicht überschreiten, oder das Produkt darf nicht reizend sein, wie in ISO 10993-23 festgelegt.

ANMERKUNG Proben für den Irritationstest sollten für die kürzeste Zeit zwischen Sterilisation und Patientenkontakt repräsentativ sein, es sei denn die Daten weisen darauf hin, dass die ECH-Rückstände nicht abnehmen, siehe 4.4.3.

4.4 Bestimmung von Restgehalten an EO und ECH

4.4.1 Verfahren

Das Verfahren zur Ermittlung der Einhaltung von zulässigen Grenzwerten (siehe 4.3) besteht darin, den Rückstand aus Proben zu extrahieren, die Menge des Rückstandes zu bestimmen, die Kontaktfläche des Produkts zu bestimmen und die Daten zu analysieren und zu interpretieren. Zusätzliche Anleitungen zur Bestimmung von Rückständen werden in Anhang A, Anhang B, Anhang C und Anhang J bereitgestellt.

4.4.2 Validierung des Prüfverfahrens

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. Die Analyse der EO- und ECH-Rückstände wird üblicherweise mittels Gaschromatographie (GC) durchgeführt. Die Mindestanforderungen an eine solche Validierung umfassen Systemeignung, Nachweis der Genauigkeit, Präzision (Wiederholpräzision, Zwischenpräzision und Vergleichpräzision), Spezifität (Empfindlichkeit und Selektivität), Nachweis- und Bestimmungsgrenze, Linearität und Bereich. Die Validierung in Übereinstimmung mit der ICH Harmonized Tripartite Guideline [209] ist ausreichend, um diese Mindestanforderungen zu erfüllen.

Das Leitprinzip zur Auswahl geeigneter Extraktionsverfahren (siehe Anhang A) zur quantitativen Bestimmung von EO und 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. Wenn aufgrund der Analyseergebnisse nach den in J.4.7 oder J.4.8 beschriebenen Verfahren kein ECH festgestellt wird, ist eine weitere Prüfung hinsichtlich ECH nicht erforderlich.

Wenn eine erschöpfende Extraktion bei einem Medizinprodukt mit längerem Kontakt oder Langzeitkontakt angewendet wird, muss den Grenzwerten für die kurzzeitige und/oder längere Kontaktdauer besondere Beachtung zukommen.

4.4.3 Probenahme von Produkten

Die für die Rückstandsanalyse einzusetzenden Proben müssen für das fertige Produkt, so wie es für das Sterilisationsverfahren vorgelegt wird, repräsentativ sein und die ungünstigsten Sterilisationsbedingungen (z. B. zulässige doppelte oder dreifache Sterilisation, Mindestbelüftungsdauer) müssen berücksichtigt werden. Bei der Auswahl von Proben müssen die vielen in Anhang A und Anhang B beschriebenen Faktoren beachtet werden. Da diese Faktoren die Anfangsgehalte der Rückstände in Produktbestandteilen und die Dissipationsrate des Rückstands beeinflussen, müssen sie auch berücksichtigt werden, wenn einer aufbereiteten Sterilisatorbeladung Proben entnommen und zur Analyse an das Labor gesandt werden.

4.4.3.1 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; siehe Anhang A, Anhang C und Anhang K, darin finden sich weitere Informationen zur Produktextraktion.

4.4.4 Produktextraktion

Zweck der Extraktion des Produkts 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. Die Probenvorbereitung muss nach den jeweils geltenden Gebrauchsanweisungen erfolgen. Die ungünstigste Extraktionsdauer muss begründet und dokumentiert werden.

EO-Sterilisationsrückstände in Medizinprodukten können durch Extraktion durch simulierte Anwendung oder erschöpfende Extraktion bestimmt werden. Für die Prüfung sind nur die Komponenten des fertigen Produkts mit direktem oder indirektem Patientenkontakt relevant. Die Wahl des Extraktionsverfahrens muss auf der Grundlage der voraussichtlichen Kontaktdauer des Produkts und der folgenden Kriterien erfolgen:

- Das gewählte Extraktionsverfahren muss die voraussichtliche Kontaktdauer des Produkts mit der größten Exposition des Patienten 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.

Eine Anleitung zur Produktextraktion ist in Anhang A enthalten.

4.4.5 Systeme mit mehreren Produkten

Ein System mit mehreren Produkten ist eine Gruppe von Komponenten in einem Verpackungssystem, die zu einem Produkt zusammengestellt und in der klinischen Praxis zusammen verwendet werden. Aufgrund der möglichen Komplexität eines Systems mit mehreren Produkten kann eine Beurteilung angemessen sein, um festzustellen, ob Produkte einzeln oder als Baugruppe geprüft werden sollte. Eine zusätzliche Anleitung wird in Abschnitt A.7 gegeben.

Ein Produkt-Kit besteht aus verfahrensbezogenen Produkten für die Gesundheitsfürsorge, in dem jedes Produkt für die Gesundheitsfürsorge unabhängig in der klinischen Praxis verwendet wird. Bei Produkt-Kits dürfen die Grenzwerte für die Produkte unabhängig und unter Verwendung des zutreffenden CEF oder der für den gesamten Kit berechnete zulässige Grenzwert darf angewendet werden. Wenn die Anzahl der verwendeten Produkte sich von dem Voreinstellungswert von fünf (5) Produkten unterscheidet, dann muss der CEF an die Anzahl der Produkte im Kit angepasst werden. Siehe Abschnitt A.7.

5 Freigabe von Produkten

5.1 Allgemeines

Übereinstimmung eines Produkts mit diesem Dokument ist gegeben, wenn ein Produkt die Anforderungen bezüglich EO und ECH erfüllt. Für die Chargenfreigabe von EO-sterilisierten Produkten müssen die Daten dokumentiert werden, um die Einhaltung der Anforderung nachzuweisen. In 5.2, 5.3 und 5.4 sind Verfahren beschrieben, um die Einhaltung nachzuweisen. Andere Verfahren könnten auch geeignet sein. Liegen ausreichende Versuchsergebnisse zur Diffusionskinetik der Rückstände vor, so lassen sich Produkte aufgrund einer Ähnlichkeit des Materials, des Herstellungsverfahrens, des Sterilisationsverfahrens oder der klinischen Anwendung unter Umständen zu Familien zusammenfassen. Die Gründe oder Daten, die diese Entscheidung rechtfertigen, müssen dokumentiert werden.

Es ist auch möglich, ein die ungünstigsten Bedingungen widerspiegelndes Masterprodukt, das verschiedene Produkte repräsentiert, zu ermitteln, siehe Abschnitt A.4. Die Auswahl eines die ungünstigsten Bedingungen repräsentierenden Masterprodukts muss dokumentiert und begründet werden. Die Menge an EO und ECH sowie die Dissipationsrate sollten bei diesem Vergleich berücksichtigt werden, wenn die Werte der Produkte über den Freigabe-Grenzwerten liegen. Die in Anhang B dokumentierten Faktoren, die die Produktbelüftung beeinflussen, müssen berücksichtigt werden.

5.2 Chargenfreigabe von Produkten

Ein Produkt darf chargenweise freigegeben werden, wenn Übereinstimmung der Ergebnisse mit diesem Dokument gegeben ist und die Daten aus Prüfungen entsprechend den in Anhang J angegebenen Verfahren erhalten wurden und die in 4.3 dargelegten Anforderungen bezüglich EO und gegebenenfalls ECH erfüllen.

5.3 Freigabe von Produkten bei festgelegter Mindestbelüftungsdauer

Die zum gleichen Zeitpunkt erfassten Daten (Belüftungsdauer) können genutzt werden, um die Mindestbelüftungsdauer zu ermitteln. Anschließend darf ein Produkt freigegeben werden, wenn Daten von drei zum selben Zeitpunkt (Belüftungsdauer) geprüften separaten Sterilisationschargen aus Prüfungen erhalten wurden, die nach geeigneten Verfahren mit einer oberen 95-%-Konfidenzgrenze (95-%-UCL; en: upper confidence limit), welche die in 4.3 dargelegten Anforderungen für EO, und gegebenenfalls ECH, erfüllen, durchgeführt wurden. Anhang K enthält Praxisbeispiele für Berechnungen zur Produktfreigabe.

5.4 Produktfreigabe unter Verwendung von Dissipationskurven der Rückstände

Anhand von Dissipationskurven wird die nach der Sterilisation erforderliche Zeitdauer für Produkte bzw. Produktfamilien bestimmt. 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. Anhang K enthält Praxisbeispiele für Berechnungen zur Produktfreigabe.

Die Abgabe von EO aus den meisten Materialien und Produkten folgt einer Kinetik 1. Ordnung, d.h. $(\log [EO]) \propto (\text{Zeit nach der Sterilisation})$. Wird der 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. Wenn die graphische Darstellung des Logarithmus der experimentell bestimmten EO-Konzentration gegen die Zeitdauer nach der Sterilisation nicht linear ist oder die Ergebnisse unter den Nachweisgrenzen liegen, dürfen alternative Verfahren angewendet werden, beispielsweise Prüfung zur Chargenfreigabe (siehe 5.2) oder eine festgelegte Mindestbelüftungsdauer (siehe 5.3) oder die Anwendung einer nicht linearen Regressionsanalyse. Die Anwendung der nicht linearen Regressionsanalyse muss dokumentiert und begründet werden.

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 Vorhersagewerts, L_p :

$$x_o = \frac{y_o - a}{b} \quad (17)$$

$$L_p = x_o + t_\alpha \times \sqrt{\frac{(S_\alpha)^2}{b^2} \times \left[1 + \frac{1}{n} + \frac{(y_o - y_\mu)^2}{b^2 \times \sum (x_i - x_\mu)^2} \right]} \quad (18)$$

Dabei ist

x_0	der berechnete Durchschnittswert der Freigabezeit entsprechend dem EO-Grenzwert;
y_0	der Wert des natürlichen Logarithmus des EO-Grenzwerts;
a	der Abschnitt der Regressionsgeraden, die aus der Kurve von $\log [EO]$ 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)

ANMERKUNG 1 Der 95-%-Vorhersagewert könnte für ECH unter Umständen nicht gelten, da unter atmosphärischem Druck ECH zwischen -67°C und 129°C in der flüssigen Phase bleibt.

ANMERKUNG 2 Der dekadische ($\log_{10}$) oder natürliche Logarithmus ($\ln$) kann – mit dem gleichen Ergebnis – angewendet werden. Innerhalb einer Reihe von Berechnungen muss allerdings die Einheitlichkeit bezüglich des angewendeten Logarithmus aufrechterhalten werden.

6 Aufnahme von Produkten in eine Familie mit etablierter Belüftung

Ein Produkt darf in einen validierten Prozess aufgenommen werden, wenn die mit ihm verbundene Schwierigkeit als gleichwertig oder geringer als die bei einem existierenden qualifizierten Produkt angesehen wird. Es muss eine technische Überprüfung mit Vergleich von vorgeschlagenem Produkt mit dem existierenden qualifizierten Produkt durchgeführt werden, die angewendet wird, um die Einhaltung der zulässigen Grenzwerte nachzuweisen. Diese Überprüfung darf die Bewertung der in 5.1 und Abschnitt A.5 angegebenen Merkmale (Rückstandsdaten) einbeziehen. Das Ergebnis der technischen Überprüfung, einschließlich der Begründung der getroffenen Entscheidungen, muss dokumentiert werden.

7 Requalifizierung

Änderungen am Produkt, der Verpackung, der voraussichtlichen Kontaktdauer oder des Sterilisationsverfahrens müssen hinsichtlich ihrer möglichen Auswirkungen auf Rückstände beurteilt werden. Wenn diese Beurteilung auf ein Ansteigen des Restgehalts an EO oder ECH hindeutet, so müssen Daten ermittelt werden, um die weiterhin bestehende Übereinstimmung des Produkts sicherzustellen. Wenn diese Beurteilung auf eine Abnahme des Restgehalts an EO oder ECH hindeutet, kann die Qualifizierung einer neuen Mindestbelüftungsdauer in Betracht gezogen werden.

Anhang A (informativ)

Anleitung für die Anwendung dieses Dokuments zur Bestimmung von EO- und ECH-Rückständen in Medizinprodukten

Die in diesem Anhang enthaltene Anleitung ist weder als Checkliste zur Beurteilung der Übereinstimmung mit diesem Dokument vorgesehen noch ist beabsichtigt zu schlussfolgern, dass diese Anleitung das einzige Hilfsmittel zur Erreichung der Übereinstimmung ist. Diese Anleitung soll dazu dienen, ein einheitliches Verständnis und die Umsetzung dieses Dokuments zu unterstützen. Die Anleitung wird bereitgestellt, um das Verständnis für die Umsetzung der Anforderungen zu verbessern, indem Erklärungen und annehmbare Verfahren zur Erreichung der Übereinstimmung mit festgelegten Anforderungen dargelegt werden. Andere als die in dieser Anleitung beschriebenen Verfahren können angewendet werden, vorausgesetzt ihre Leistung erreicht Übereinstimmung mit den normativen Anforderungen in diesem Dokument.

A.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 Dokuments, teilweise wird jedoch auch eine Anleitung für die anderen Teile der ISO 10993-Reihe gegeben.

Wenn die Grenzwerte für EO- und ECH-Rückstände nicht innerhalb eines geforderten Zeitrahmens eingehalten werden können, dann sollte das Schädigungsrisiko nach ISO 10993-1 und ISO 14971 geschätzt und beurteilt werden. Wenn das Schädigungsrisiko auf ein nicht annehmbares Niveau eingeschätzt wird, dann sollte das Risiko kontrolliert werden, es sei denn, eine Risikokontrolle ist nicht durchführbar. Wenn eine Risikokontrolle nicht durchführbar ist, sollte eine Nutzen-Risiko-Analyse vorgenommen werden. Wenn es produktspezifische Normen gibt, in denen die Risikoanalyse behandelt wird (z. B. ISO 11979-5), sollten die Empfehlungen in der produktspezifischen Anleitung oder Norm befolgt werden.

Dieser Anhang enthält ein Flussdiagramm, das dafür vorgesehen ist, einen Anwender beim Verständnis 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 4.3.5 angeführt) und Produktgröße.

In 4.4 sind die Anforderungen für die Bestimmung von EO- und gegebenenfalls ECH-Rückständen angegeben, und in diesem Anhang wird eine zusätzliche Anleitung gegeben. In Anhang G, Anhang H, Anhang I und Anhang J werden analytische Verfahren beschrieben. Die Extraktionsbedingungen für die Bestimmung des EO-Rückstands sind in Anhang A angegeben. Eine Anleitung zur Entwicklung eines geeigneten Verfahrens für die Extraktion durch simulierte Anwendung ist in Abschnitt A.3 beschrieben. Das ermöglicht den Anwendern die Erarbeitung und Dokumentation der Begründung für ein für ihre mit EO sterilisierten Produkte geeignetes Verfahren der Extraktion durch simulierte Anwendung.

Das Analysenlabor sollte mit dem Hersteller des Produkts zusammenarbeiten, um nachzuweisen, dass die Extraktion durch simulierte Anwendung unter Bedingungen durchgeführt wurde, die auf der Grundlage der voraussichtlichen Kontaktdauer den schwierigsten Bedingungen (d. h. dem ungünstigsten Fall) entsprechen. 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.

A.2 Anleitung

A.2.1 Bei der Entwicklung und Konstruktion eines Produkts sollten alternative Werkstoffe und Sterilisationsverfahren berücksichtigt werden, um die Exposition mit Rückständen auf ein Mindestmaß zu verringern. Die Begründung und die Grundlage für diese Entscheidung sollten dokumentiert werden. Bild A.1 dient als Hilfsmittel beim Verfahren zur Beurteilung eines Medizinprodukts.

A.2.2 Für Produkte ohne Patientenkontakt, beispielsweise *In-vitro*-Diagnostika, Basistücher, Tischbezüge, Produkt-Handgriffe usw., gilt dieses Dokument nicht.

ANMERKUNG Durch örtliche Arbeitsschutzbestimmungen können Grenzwerte für die Exposition von Mitarbeitern vorgeschrieben sein.

A.2.3 Die Patientenpopulation wird ermittelt, und auf der Grundlage der höchsten möglichen Exposition gegenüber EO- und ECH-Rückständen werden die Grenzwerte als Verhältnis zu den Grenzwerten bestimmt. Üblicherweise wird die besondere Population mit der niedrigsten Körpermasse der höchsten möglichen Exposition ausgesetzt sein; wenn jedoch der CEF abhängig von der Körpermasse der Patienten unterschiedlich ist, kann eine andere Population einer höheren möglichen Exposition ausgesetzt sein. Wenn das Produkt einer speziellen Kategorie zugeordnet ist, werden die Grenzwerte in 4.3.5 angewendet. Zusätzliche Anleitungen können Abschnitt A.4, Abschnitt A.5, Abschnitt A.6 und Abschnitt C.4 entnommen werden.

Wenn das Produkt einer speziellen Kategorie zugeordnet ist, werden die Grenzwerte in 4.3.5 angewendet. In manchen Situationen kann ein(e) produktspezifische(r) TI/TE/AL möglicherweise angemessen sein, siehe Abschnitt A.8.

A.2.4 Die Entscheidung, jede Charge bei einer festgelegten Mindestbelüftungsdauer oder anhand einer Dissipationskurve zu prüfen, hängt von mehreren Faktoren ab:

A.2.4.1 Wenn eine festgelegte Belüftungsdauer noch nicht ermittelt worden ist, ermöglicht die Anwendung der Chargenfreigabe die Freigabe des Produkts, während die erforderliche Belüftungsdauer ermittelt wird.

A.2.4.2 Wenn eine etablierte Mindestbelüftungsdauer voraussichtlich ausreichend sein wird, den Freigabegrenzwert einzuhalten, kann möglicherweise eine Prüfung bei der festgelegten Belüftungsdauer geeignet sein. Prüfung des Endpunkts hat den Nachteil, dass bei Überschreiten der zulässigen Grenzwerte zusätzliches Prüfen erforderlich ist, die Länge der Belüftungsdauer weiterhin unbekannt ist oder die ermittelte Mindestbelüftungsdauer länger ist als für das betreffende Produkt erforderlich.

A.2.4.3 Die Anwendung einer Dissipationskurve, mit aus mindestens 3 unterschiedlichen Sterilisationschargen zu verschiedenen Zeitpunkten erfassten Daten (mindestens 1 Probe je Charge), ist bei neuen Produkten/Prozessen hilfreich, um die Mindestbelüftungsdauer festzulegen; dies ist auch der Fall, wenn die bestehende Mindestbelüftungsdauer nicht ausreichend ist, siehe Abschnitt K.2.

A.2.5 Bei Medizinprodukten mit längerem Kontakt oder mit Langzeitkontakt kann eine erschöpfende Extraktion mit wiederholten Extraktionen durch simulierte Anwendung (A.3.2.2 und J.4.2) angewendet werden, um Expositionen mit kurzzeitigem, längerem bzw. Langzeitkontakt abzuschätzen; dabei werden jedoch nicht alle Rückstände vom Produkt extrahiert – nur die klinisch relevanten Gehalte. Erschöpfende Extraktion mit thermischer Extraktion hat den Vorteil, dass dadurch die Gesamtmenge an EO in einer einzigen Extraktion abgeschätzt wird, und wenn diese Ergebnisse die Grenzwerte für kurzzeitigen Kontakt einhalten, werden auch die Grenzwerte für längeren und Langzeitkontakt bestätigt.

A.2.6 Wenn bestätigt worden ist, dass ein bestimmter Grenzwert zu einer den ungünstigsten Bedingungen entsprechenden Belüftungsdauer führt, ist es möglich, anschließende Prüfungen zu reduzieren, um sich nur auf die Variable zu konzentrieren, die zu der Belüftungsdauer des ungünstigsten Falls führt. Wenn zum Beispiel die Daten für ein Medizinprodukt mit Langzeitkontakt aus der ersten Sterilisationscharge bestätigen, dass die 24-Stunden-TCL-Resultate für EO bei Berechnungen der Dissipationskurve zu einer Belüftungsdauer des ungünstigsten Falls führen, können die Prüfungen von Proben aus nachfolgenden Sterilisationschargen mittels einer einzigen 24-Stunden-Extraktion anstelle einer erschöpfenden Extraktion durchgeführt werden.

A.2.7 Der nachfolgend, in A.2.8 bis A.2.10, dargestellte Entscheidungsbaum beruht zunächst auf einer erschöpfenden Extraktion, gefolgt von erschöpfenden 24-h-Extraktionen durch simulierte Anwendung im Falle von Medizinprodukten mit längerem bzw. Langzeitkontakt. Unter keinen Umständen ist eine erschöpfende thermische Extraktion erforderlich.

A.2.8 Bei Medizinprodukten mit Langzeitkontakt (der Kontakt mit dem Patienten dauert länger als 30 d bis Lebenszeit):

Wenn erschöpfende Extraktion angewendet wird und die gemessene Gesamtmenge an EO und ECH den etablierten Grenzwert für kurzzeitigen Kontakt nicht überschreitet, werden auch die Grenzwerte für längeren und Langzeitkontakt bestätigt und die Gewinnung von Daten zur Extraktion durch simulierte Anwendung ist nicht notwendig; es wird mit A.2.10 fortgefahren. Wenn erschöpfende Extraktion angewendet wird und die gemessene Gesamtmenge an EO und ECH den etablierten Grenzwert für kurzzeitigen, längeren oder Langzeitkontakt überschreitet, dann sollten Daten zur Extraktion durch simulierte Anwendung gewonnen werden (siehe A.3.2.2).

Diese erschöpfende Extraktion ist möglicherweise nicht erforderlich bei Medizinprodukten, die aufgrund von wiederholter Anwendung Produkte mit Langzeitkontakt sind, oder wenn bei Anwendung erschöpfender Extraktion die gemessene Gesamtmenge an EO und ECH die etablierten Grenzwerte für kurzzeitigen, längeren oder Langzeitkontakt überschreitet. In diesen Fällen sollten Daten zur Extraktion durch simulierte Anwendung oder zusätzliche Daten zur erschöpfenden Extraktion bei längeren Belüftungsdauern gewonnen werden.

A.2.9 Bei Produkten mit längerem Kontakt (der Kontakt mit dem Patienten dauert mehr als 24 h und bis zu 30 d):

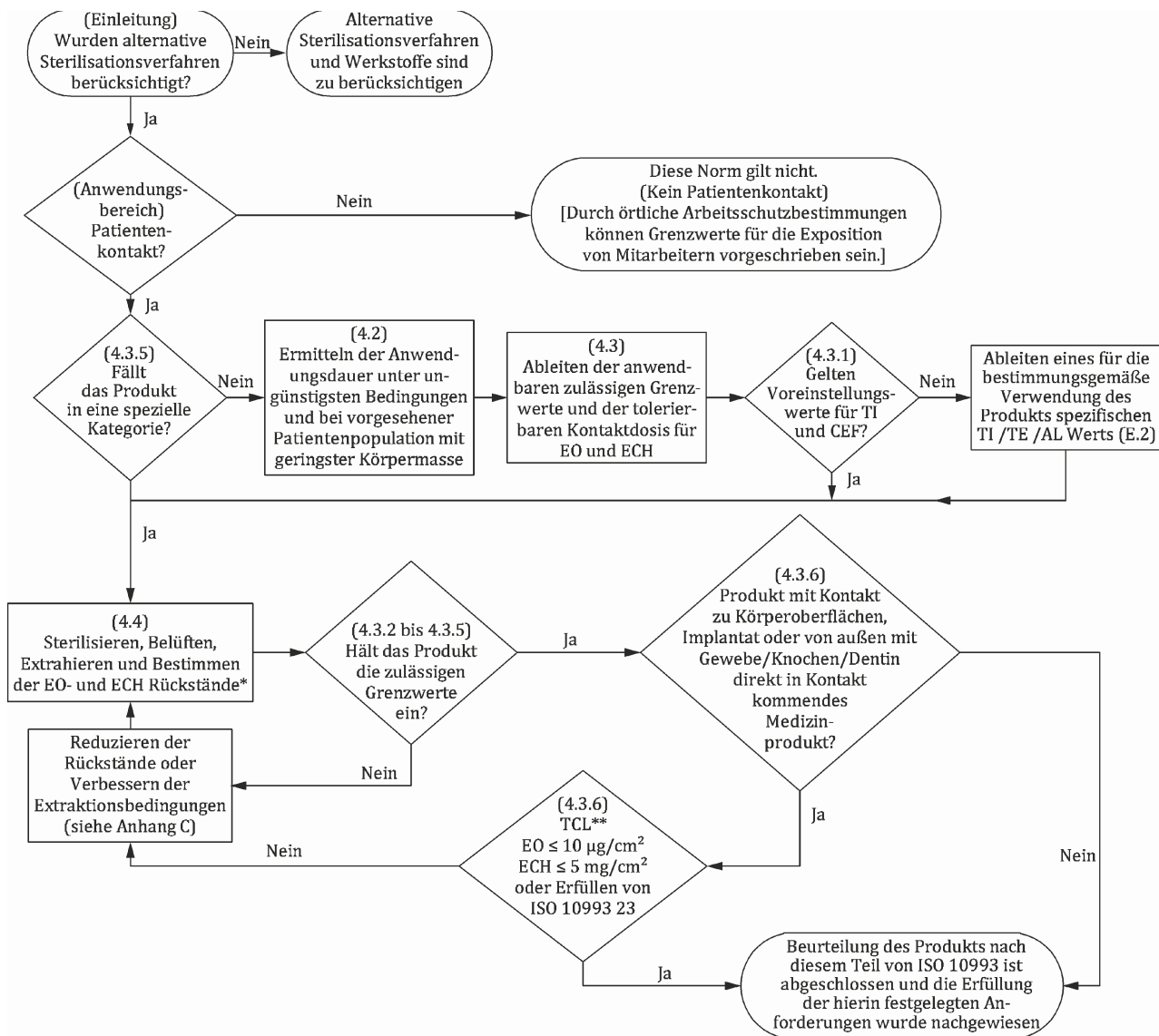
Wenn erschöpfende Extraktion angewendet wird und die gemessene Gesamtmenge an EO und ECH die etablierten Grenzwerte für kurzzeitigen Kontakt nicht überschreitet, werden auch die Grenzwerte für längeren Kontakt bestätigt und die Gewinnung von Daten zur Extraktion durch simulierte Anwendung ist nicht notwendig; es wird mit A.2.10 fortgefahren. Wenn erschöpfende Extraktion angewendet wird und die gemessene Gesamtmenge an EO und ECH die etablierten Grenzwerte für kurzzeitigen oder längeren Kontakt überschreitet, dann sollten Daten zur Extraktion durch simulierte Anwendung gewonnen werden (siehe Abschnitt A.3).

Diese erschöpfende Extraktion ist möglicherweise nicht erforderlich bei Medizinprodukten, die aufgrund von wiederholter Anwendung Produkte mit längerem Kontakt sind, oder wenn bei Anwendung erschöpfender Extraktion die gemessene Gesamtmenge an EO und ECH die etablierten Grenzwerte für kurzzeitigen, längeren oder Langzeitkontakt überschreitet. In diesen Fällen sollten Daten zur Extraktion durch simulierte Anwendung oder zusätzliche Daten zur erschöpfenden Extraktion bei längeren Belüftungsdauern gewonnen werden.

A.2.10 Irritationstests/tolerierbare Kontaktdosis:

Wenn EO oder ECH in einer Konzentration aus dem Medizinprodukt freigesetzt wird, die den geltenden Grenzwert in 4.3.6 überschreitet, darf der Nachweis, dass das Medizinprodukt zum Zeitpunkt der Freisetzung keine Irritation verursacht, dazu genutzt werden, diesen biologischen Endpunkt nach ISO 10993-23 zu behandeln. Es sollte darauf geachtet werden, das mögliche Ausgasen von EO zwischen dem Ende der festgelegten Belüftungsdauer und den Irritationstests zu minimieren.

Unnötige *In-vivo*-Irritationstests sollten vermieden werden, um den Bestimmungen zum Tierschutz zu entsprechen (siehe ISO 10993-2).



* Wenn Chlor als Herstellungsmaterial, oder als Teil davon, verwendet und es gezeigt wird, dass die Gehalte an ECH-Rückständen auf der Oberfläche eines Medizinprodukts, das nur aus nicht absorbierenden Materialien (z. B. Glas oder Metall) besteht, nicht nachweisbar sind, sind die Routineprüfungen in Bezug auf ECH-Rückstände unter Umständen nicht notwendig, siehe Abschnitt 1, ANMERKUNG 2.

** TCL gilt nicht für Medizinprodukte, die das Auge betreffen, siehe 4.3.5.2.

Bild A.1 — Flussdiagramm zur Unterstützung beim Verständnis der bei der Anwendung dieses Dokuments notwendigen Schritte

A.3 Bestimmung der EO- und ECH-Rückstände

A.3.1 Handhabung der Proben

A.3.1.1 Probenahmeverfahren

Proben sollten zu dem (den) in der Vorschrift zur Ermittlung der Haltezeit bei der Belüftung festgelegten Zeitpunkt(en) aus der Beladung entnommen werden. Mit der Extraktion der Rückstände sollte so schnell wie möglich nach Entnahme der Probe aus der Beladung begonnen werden, andernfalls darf die Probe eingefroren werden, um sie zu einem späteren Zeitpunkt zu extrahieren. Wenn ein Versand der Proben an das Labor erfolgt, sollten die Proben während des Versands eingefroren bleiben. Dies darf durch Versand in einer kontrollierten

Umgebung oder auf einer zur Vermeidung von weiterem Ausgasen ausreichenden Menge Trockeneis erfolgen. Es sollte aufgrund des Risikos einer Exposition des Laborpersonals gegenüber EO-Ausgasung aus den Produktbeladungen mit gebotener Vorsicht vorgegangen werden, wenn Produktproben kurz nach Abschluss des Sterilisationsverfahrens aus der Sterilisatorbeladung entnommen werden.

A.3.1.2 Handhabung der Probe nach der Aufbereitung

Verzögert sich die Analyse, sollten die Proben im gefrorenen Zustand ($< 0\text{ }^{\circ}\text{C}$) aufbewahrt werden. Während des Versands sollten Proben gefroren bleiben, oder sie werden auf Trockeneis versandt. Während der gesamten Versanddauer und bis zum Öffnen der Verpackung im Labor (sofern es verwendet wird) sollte sich Trockeneis im Versandbehälter befinden, was eine Übernachtslieferung erforderlich machen könnte. Als Alternative können Proben nach dem angegebenen Belüftungsintervall extrahiert und unmittelbar danach in einen nicht porösen Behälter überführt werden, und der Extrakt wird dann zur Analyse an das Labor versandt. Wenn das Extraktionsmittel Wasser ist, sollte der Versand so erfolgen, dass die Flüssigkeit bis zur Ankunft auf Temperaturen von unter $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ gehalten wird. Um die Hydrolyse von EO zu EG zu messen, sollte eine Prüfung durchgeführt werden.

A.3.1.3 Überlegungen zur Probenahme im Labor

Eine verzögerte Entnahme der Produktproben aus der aufbereiteten Beladung oder ein langwieriger Versand oder eine längere 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 sollte der Zusammenhang zwischen der Belüftung der Proben und der Belüftung der Sterilisatorbeladung experimentell bestimmt werden und gegebenenfalls verschiedene Jahreszeiten einbeziehen.

Es sollte dafür gesorgt werden, dass der Einfluss der Laborbedingungen auf die Belüftungsrate der aus einer Sterilisatorbeladung entnommenen Prüfmuster möglichst gering gehalten oder aber überwacht wird (siehe B.1.5). Außerdem sollte 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.

Bei der Handhabung und beim Arbeiten mit Prüfmustern, die mit Ethylenoxid aufbereitet wurden, ist die Sicherheit des Laborpersonals sicherzustellen. Proben sollten unverzüglich nach Entnahme aus dem Tiefkühlschrank verarbeitet werden, um unbeabsichtigtes Ausgasen zu vermeiden. Die Vorbereitung der Proben sollte nach gegebenenfalls geltenden Anweisungen vor der Verwendung in der Produktbeschreibung erfolgen. Die Extraktionen sollen so bald wie möglich beginnen, nachdem die Proben aus der Verpackung entnommen wurden bzw. deren Vorbereitung vor der Verwendung erfolgt ist.

A.3.1.4 „Blindprobe“

In einigen Fällen können Bestandteile in der Probenmatrix mit der gleichen Retentionszeit wie die zu bestimmenden Rückstände nachgewiesen werden, was zu hoch bestimmte EO- oder ECH-Ergebnisse zur Folge hat. Folgen die Ergebnisse nicht einer Dissipationskinetik erster Ordnung oder liegen die Ergebnisse über der Nachweisgrenze, darf eine „Blindprobe“ auf das mögliche Vorhandensein solcher störenden Substanzen geprüft werden, 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 können die Chromatographiebedingungen so geändert werden, dass der störende Peak vom Peak des Analyten getrennt wird, oder es kann ein alternatives Analysenverfahren eingesetzt werden.

A.3.1.5 Verhältnisse von Probe/Extraktionsmittel

Das Flüssigkeitsvolumen zur Extraktion von Rückständen aus Produkten oder aus repräsentativen Teilen daraus sollte 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, könnten Verhältniszahlen von Probe/Extraktionsmittel erfordern, die das erhöhte Flüssigkeitsvolumen widerspiegeln. Das Verhältnis Probe/Extraktionsflüssigkeit sollte unter keinen Umständen die Nachweisempfindlichkeit beeinträchtigen.

So kann z. B. für viele Produkte, die mit Blut in Berührung kommen oder für den parenteralen Gebrauch bestimmt sind, die voraussichtliche Kontaktdauer der ungünstigsten Bedingungen simuliert werden, indem die Bestandteile der Blut- oder Flüssigkeitswege (wie jeweils zutreffend) mit Wasser, unter Berücksichtigung der Dauer und Temperatur der ungünstigsten Bedingungen, gefüllt oder gespült werden.

Wenn ein Produkt zu groß ist, um in seiner Gesamtheit extrahiert zu werden, könnte 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 Produkts 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.

A.3.2 Extraktionsverfahren

A.3.2.1 Allgemeines

Die Dosis an Rückständen, der der Patient aus der Anwendung EO-sterilisierter Medizinprodukte ausgesetzt ist, ist der kritische Parameter in der Regulierung der EO-Sterilisationsrückstände. Um diese Patienten- bzw. Anwenderdosis zu beurteilen, werden Extraktionsverfahren benötigt, die den normalen Produktgebrauch simulieren. Das kann in manchen Fällen einfach dadurch geschehen, dass das Produkt mit Wasser gefüllt wird, in anderen Fällen könnten wesentlich kompliziertere Simulationsverfahren erforderlich sein, z. B. ununterbrochenes Durchströmen mit einer Flüssigkeit. Es wird davon ausgegangen, dass kein Bedarf besteht, die Produktanwendung zu simulieren, wenn die Anforderungen in Bezug auf EO-Rückstände bereits durch die Bestimmung der Gesamtmenge der Rückstände im Produkt durch erschöpfende Extraktion erfüllt sind.

Das Leitprinzip bei der Auswahl geeigneter Extraktionsverfahren zur Bestimmung von EO ist die Beurteilung der an den Patienten abgegebenen Dosis mit dem Ziel, die Übereinstimmung mit den in diesem Dokument dargelegten Anforderungen nachzuweisen, wobei nach Möglichkeit die Extraktion durch simulierte Anwendung eingesetzt wird. Bei Produkten der Kategorie mit längerem Kontakt muss beachtet werden, dass das Produkt auch die Anforderungen hinsichtlich der Rückstände an Produkte der Kategorie mit kurzzeitigem Kontakt erfüllen sollte, und bei Produkten der Kategorie mit Langzeitkontakt, dass sie auch die Anforderungen an Produkte der Kategorien mit längerem und mit kurzzeitigem Kontakt erfüllen sollten, unabhängig von den angewendeten Extraktionsbedingungen. Ist nachgewiesen, dass Rückstände die Anforderungen an Produkte erfüllen, die mittels erschöpfender Extraktion geprüft wurden, brauchen sie nicht mehr zusätzlich mittels Extraktion durch simulierte Anwendung geprüft werden.

Tabelle A.1 — Vorgeschlagene Extraktionsbedingungen

Kontaktdauer des Produkts (4.2)		
Langzeitkontakt (> 30 d)	Längerer Kontakt (24 h bis 30 d)	Kurzzeitiger Kontakt (< 24 h)
Extraktion durch simulierte Anwendung und erschöpfende Extraktion	Extraktion durch simulierte Anwendung und erschöpfende Extraktion	Extraktion durch simulierte Anwendung

Bei Produkten für Einmalgebrauch, die mehrere Tage verwendet werden, wenn die wiederholte Verwendung neuer Produkte zu einer Kategorisierung als Produkt mit längerem oder Langzeitkontakt führen würde, kann eine Extraktion durch simulierte Anwendung eine geeignete Alternative sein. Wenn ein Verfahren der erschöpfenden Extraktion festgelegt ist, könnte es bei großen und/oder komplexen Produkten unpraktisch sein. In diesen Fällen könnte es notwendig sein, repräsentative Anteile des Produkts einer Extraktion zu unterziehen und dann die Ergebnisse auf das gesamte Produkt zu extrapolieren, siehe Anhang A.

A.3.2.2 Extraktion durch simulierte Anwendung

A.3.2.2.1 Allgemeines

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 ungünstigsten Dosen EO und ECH angegeben. Die Extraktion durch simulierte Anwendung sollte unter Bedingungen erfolgen, die die ungünstigste voraussichtliche Kontaktdauer des Medizinprodukts darstellt. Wenn das Blut vom Produkt zum Patienten zurückkehrt, sollte davon ausgegangen werden, dass ein Teil der EO-Rückstände im Körper verbleibt.

Wegen seiner Polarität und seiner Fähigkeit, EO und ECH zu extrahieren [92], wird üblicherweise Wasser verwendet, um die EO- und ECH-Rückstände in Extraktionen durch simulierte Anwendung wiederzugewinnen. 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 Produkts mit Flüssigkeit zu simulieren, so sollte das Produkt derart gefüllt werden, dass Lufteinschlüsse unterbleiben.

A.3.2.2.2 Extraktionsdauer und -temperatur

Die Proben sollten 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. Produkte, die sich bei Gebrauch auf Körpertemperatur befinden, sollten bei $37 \pm 2^\circ\text{C}$ (Körpertemperatur) extrahiert werden; Produkte, die sich bei Gebrauch auf Umgebungstemperatur befinden (z. B. Subkutanspritzen) sind bei $20\text{--}25^\circ\text{C}$ (Raumtemperatur) zu extrahieren. Eine Extraktionstemperatur von unter 37°C sollte begründet und dokumentiert werden. Bei Produkten mit längerem und Langzeitkontakt sollte eine erschöpfende Extraktion bzw. sollten wiederholte Extraktionen durch simulierte Anwendung eingesetzt werden, um die Gesamtmenge an Rückständen abzuschätzen, siehe Abschnitt A.2 und Abschnitt J.4.2.

Die empfohlene Mindestextraktionsdauer beträgt 1 h.

ANMERKUNG 1 Beispiele für erwärmte Medizinprodukte sind u. a. Wärmer für intravenöse Flüssigkeiten und Ablationskatheter zur Behandlung von Vorhofflimmern.

ANMERKUNG 2 Die Mengen an EO oder ECH, die durch Simulation der bestimmungsgemäßen Anwendung des Produkts extrahiert werden, sind nicht notwendigerweise gleich der Gesamtmenge an Rückständen im Produkt.

A.3.2.2.3 Vorbehandlungsbedingungen

Wenn eine Vorbehandlung des Produkts vor dem Gebrauch erforderlich ist, darf diese Vorbehandlung vor der Extraktion des Produkts durchgeführt werden. Wenn ein Produkt für die Extraktion gefüllt wird, müssen eingebrachte Lufteinschlüsse entfernt werden. Das Produkt ist mit Wasser bei festgelegter Temperatur und für die festgelegte Zeitdauer zu extrahieren. Wenn die Anwendung des Produkts die Zirkulation von Flüssigkeiten (z. B. Blut, Dialyseflüssigkeit) einschließt, ist das Produkt mit Wasser zu extrahieren, das die Flüssigkeiten simuliert und auf eine Weise zirkuliert, die dem Produktgebrauch entspricht. Die Begründung für die festgelegten Bedingungen ist zu dokumentieren. Anteile des Produkts, die nicht mit dem Körper in Kontakt kommen, sollten, wenn möglich, ausgeschlossen werden. Wenn Produktanteile ohne Kontakt zum Patienten nicht von den Prüfungen ausgeschlossen werden können, kann eine Bewertung der Patientenexposition angemessen sein.

Wird die Untersuchung nicht unverzüglich nach der Extraktion des Medizinprodukts durchgeführt, so sollte der Extrakt von der Probe dekantiert und in einem für EO undurchlässigen, z. B. innen mit Polytetrafluorethy-

len (PTFE) beschichteten, und mit einem Septum verschlossenen Glasfläschchen aufbewahrt werden. Dabei sollte der Dampfraum über jeder Standardlösung oder jedem Extrakt weniger als 10 % des Gesamtvolumens betragen. Der Extrakt kann mehrere Tage im Kühlschrank aufbewahrt werden (siehe Abschnitt I.3). Wenn hohe Gehalte an ECH oder EG nachgewiesen werden, könnte der Analytiker bei der Extraktion der Probe mit Wasser die mögliche Umwandlung von EO in EG und/oder ECH untersuchen.

A.3.2.3 Erschöpfende Extraktion

A.3.2.3.1 Allgemeines

Die Absicht bei der erschöpfenden Extraktion ist es, einen Wert der Gesamtmenge an EO oder ECH zu erhalten.

A.3.2.3.2 Erschöpfende Extraktion von EO und ECH durch simulierte Anwendung

Verfahren der erschöpfenden Extraktion schließen das Konzept der wiederholten Extraktionen durch simulierte Anwendung (jede im Allgemeinen 24 h) ein, die fortgesetzt werden, bis der letzte durchgeführte Extraktionsschritt eine Ausbeute des Analyten ergibt, die kleiner ist als 10 % der Ausbeute des Analyten bei der ersten Extraktion der Probe, siehe Anhang J. Das Konzept der wiederholten Extraktionen kann versagen, wenn die Ausbeute bereits bei der ersten Extraktion sehr gering ist, z. B. im Falle eines Medizinprodukts mit einem sehr geringen Rückstandsgehalt oder einer Probe, die den Analyten nur sehr langsam abgibt. In derartigen Fällen sollte die Extraktion fortgesetzt werden, bis die Zunahme der kumulierten Gesamtmenge an extrahiertem Analyten in den einzelnen Extraktionsschritten klein im Vergleich zu den Messunsicherheiten bei der Analyse wird. Dieses Verfahren hat den Vorteil, dass es die Datenpunkte sowohl für kurzzeitigen als auch längeren und Langzeitkontakt des Rückstands liefert.

A.3.2.3.3 Erschöpfende Extraktion mit EO-Dampfraum

Zu den Extraktionsverfahren 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 (siehe Anhang J).

Es kann Ergebnisse liefern, die eine Dosis größer oder gleich derjenigen anzeigen, die an einen Patienten abgegeben werden kann. Durch erschöpfende Extraktion werden keine klinisch relevanten Expositionsdaten erhalten; 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 geprüft zu werden.

Bei Lösemittlextraktionsverfahren hängt die Auswahl einer geeigneten Extraktionsträgersubstanz 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 J.4.4 beschrieben und könnten dazu dienen, das EO von gleichzeitig aus der Probenmatrix extrahierten störenden Substanzen zu trennen. In Ringversuchen wurden mehrere Extraktionsflüssigkeiten bewertet [112], [113] und [114].

Wird entsprechend der Beschreibung verfahren, so gelten die Headspace-Verfahren als erschöpfend, da sie darauf ausgelegt sind, die Gesamtmenge des Restgehalts an EO, die in der Probe vorhanden ist, abzuschätzen. Jedoch könnten Headspace-Verfahren für die Prüfung intakter größerer und auch komplexerer Produkte nicht geeignet sein bzw. könnten nicht bevorzugt hierfür eingesetzt werden. Bei der Durchführung von erschöpfenden Extraktionsverfahren zur Beurteilung des Rückstandsgehalts in Polymeren hoher Härte wie Polymethylmethacrylat sollte der Analytiker mit besonderer Vorsicht vorgehen, damit sichergestellt ist, dass das EO vollständig extrahiert wird [216].

A.3.2.3.4 Erschöpfende Extraktion des ECH

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. Es wird jeweils 24 h lang bei der geeigneten Temperatur extrahiert und die Extraktionen werden wiederholt, bis weniger als 10 % der Menge bei der ersten Extraktion wiedergewonnen werden, siehe J.4.8.

A.4 Gruppierung von Produkten

Unter der Voraussetzung, dass aus Experimenten genügend Daten zur Diffusionskinetik der Rückstände (z. B. Dissipationsraten von gasförmigem EO aus der Verpackung für eine Reihe bestimmter Medizinprodukte) zur Verfügung stehen, könnten Produkte aufgrund einer Ähnlichkeit der Werkstoffe, der Herstellungsverfahren und der klinischen Anwendung zu Produktfamilien zusammengefasst werden. Damit eine derartige Klassifizierung erfolgreich eingesetzt werden kann, sollten die oben beschriebenen Variablen überwacht werden. Andernfalls können sich Rückstandsgehalte ergeben, deren Gültigkeit sich auf die untersuchten Proben beschränkt.

Produkte von gleichartiger Ausführung, jedoch von unterschiedlicher Größe dürfen gruppiert werden, und für die Prüfung darf das Produkt, das den ungünstigsten Fall darstellt, als repräsentatives Produkt für die Gruppe gewählt werden. Durch Vergleich der Ergebnisse für verschiedene Produktgruppen kann ein Produkt, das die ungünstigsten Bedingungen repräsentiert, ermittelt werden, das zur erneuten Bestätigung der Übereinstimmung verwendet werden kann. Beim Vergleichen der Ergebnisse hinsichtlich der EO-Rückstände sollte dafür Sorge getragen werden, sowohl die Gehalte an EO als auch die Dissipationsrate zu berücksichtigen, wenn Ergebnisse die etablierten Grenzwerte überschreiten, was zur Folge hat, dass ein Produkt mit niedrigeren anfänglichen Gehalten eine längere Belüftungsdauer erfordert, um zulässige Grenzwerte zu erreichen.

A.5 Dem ungünstigsten Fall entsprechendes Produkt

Es ist möglich, einen die ungünstigsten Bedingungen widerspiegelnden Master-Prüfgegenstand, der verschiedene Produkte oder Produktfamilien repräsentiert, zu ermitteln. Vergleichbare Untersuchungsdaten zu EO-Rückständen, einschließlich der Dissipationskinetik, sollten berücksichtigt werden, d. h., ein Medizinprodukt mit höheren Anfangsgehalten der Rückstände könnte aufgrund der eingesetzten Werkstoffe oder Verpackung Rückstände schneller abgeben, was dazu führt, dass ein Produkt mit niedrigeren Rückständen nach der Sterilisation mehr Belüftung erfordert, um zulässige Grenzwerte zu erreichen. Produktoberfläche, Produktmasse und Werkstoffe des Produkts können relevante Aspekte sein. Ein den ungünstigsten Fall repräsentierendes Produkt könnte ein kleineres Produkt mit einem zulässigen Grenzwert für eine besondere Population (d. h. Patienten mit geringster Körpermasse) sein, wenn die Rückstandsergebnisse als Prozentsatz des zulässigen Grenzwerts berücksichtigt werden. Alternativ ist es auch annehmbar, ein Produkt von kleinerer Größe zu prüfen und zu extrapolieren, wie die Ergebnisse für das Produkt der größten Größe (z. B. auf Grundlage der Oberfläche, des Volumens oder der Masse) wären.

A.6 Aufnahme von Produkten in eine Familie mit etablierter Belüftung

Produkte dürfen zu Familien gruppiert werden (siehe ISO 11135:2014, D.12.5.11.1). Für EO-Rückstände können Produkte auf der Grundlage von Produktmerkmalen, die ihre Belüftung auf sichere Rückstandsgehalte ermöglichen, bei Anwendung der gleichen Belüftungsbedingungen zu Familien gruppiert werden. Ein vorgeschlagenes Produkt darf in eine bestehende Belüftungsfamilie in Übereinstimmung mit diesem Dokument anhand einer dokumentierten Überprüfung der relevanten Merkmale und/oder durch Qualifizierungsuntersuchungen an Proben, die nach ungünstigsten Belüftungsbedingungen entnommen wurden (z. B. Mindestdauer und -temperatur) aufgenommen werden.

A.7 Systeme mit mehreren Produkten (Kits und Schalen) und Produkt-Kits

Bei einem System mit mehreren Produkten ist ein Verständnis der verschiedenen Bestandteile, wie sie verwendet werden und wie sie zu einem Produkt zusammengestellt werden, wichtig. Die Bestandteile ohne Patientenkontakt brauchen nicht geprüft zu werden. Aufgrund der möglichen Komplexität eines Systems mit meh-

renen Produkten oder Produkt-Kits könnte eine Risikobeurteilung notwendig sein, um festzustellen, wie die Grenzwerte anzuwenden sind. Systeme mit mehreren Produkten, oder Kits, dürfen als einzelnes zusammengesetztes Produkt oder es darf jedes Produkt einzeln geprüft werden. Das Prüfen der einzelnen Bestandteile würde es ermöglichen, in den ungünstigsten Fall repräsentierendes Produkt zu ermitteln. Das Prüfen eines zusammengesetzten Produkts kann die Anwendung eines einzelnen zulässigen Grenzwerts, gegebenenfalls mit Anpassung an den CEF, ermöglichen.

Bei einem Produkt-Kit ist das Verständnis der Anwendung jedes Produkts in der klinischen Praxis wichtig. Wenn Produkte in mehrere Expositionskategorien (d. h. mit kurzzeitigem, längerem oder Langzeitkontakt) eingeteilt werden können, dann sollten die Produkte des Kits entsprechend ihrer Expositionskategorie gruppiert werden, und auf jedes dieser Produkte in jeder Kategorie sollten unter Anwendung des zutreffenden CEF die Grenzwerte angewendet werden.

A.8 Risikobeurteilung

Eine toxikologische Risikobeurteilung kann hilfreich sein, wenn die kumulative EO-/ECH-Rückstandsmenge den zulässigen Grenzwert überschreitet. ISO 10993-17 enthält ein Verfahren, die Anforderungen, Kriterien und eine Anleitung, das/die von Medizinproduktherstellern zur Durchführung einer Beurteilung des toxikologischen Risikos genutzt werden kann/können.

Die voraussichtliche Kontaktdauer des Medizinprodukts könnte auf die Erfordernis von für das Medizinprodukt spezifischen CEF-Werten hindeuten, die vom Wert 0,2 abweichen, wenn mehr oder weniger Produkte verwendet werden. Beispiel: Anpassung des CEF-Voreinstellungswerts auf 0,25, wenn die Anzahl der gleichzeitig verwendeten Medizinprodukte 4 ist.

Die voraussichtliche Kontaktdauer des Medizinprodukts könnte auch auf die Notwendigkeit zur Verfeinerung des Anwendungsbereichs und Verbesserung der Extraktionsbedingungen, die dessen voraussichtliche Kontaktdauer besser widerspiegeln (d. h. in Bezug auf die Art der Exposition und die Expositionsdauer), hindeuten.

Es kann zum Beispiel als ausreichend angesehen werden, nur die innere Oberfläche eines Überleitsystemschlauches zu extrahieren, wenn der Innendurchmesser (ID) des Schlauches Kontakt zur Flüssigkeit bzw. zum Patienten hat, und nicht den gesamten Schlauch mit innerem und äußerem Durchmesser zu extrahieren, was höchstwahrscheinlich zu hoch geschätzte EO-Rückstandswerte in Bezug auf den Patientenkontakt zur Folge hätte.

Im Falle eines Produkts mit kurzzeitigem Kontakt, das weniger als 24 h verwendet wird, kann die ungünstigste Extraktionsdauer von den üblichen 24 h an die längste klinisch relevante Expositionsdauer angepasst werden. Bei der Risikobeurteilung sollte nicht davon ausgegangen werden, dass das Risiko akzeptabel sein wird; vielmehr könnte die Risikobeurteilung auf die Notwendigkeit einer weitergehenden Risikobeurteilung oder Risikokontrolle hindeuten, die eine Nutzen-Risiko-Analyse einschließt, wenn die Risikokontrolle praktisch nicht möglich ist.

A.9 Analyse und Interpretation der Daten

A.9.1 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:

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

Durch erschöpfende Extraktion eines oder mehrerer repräsentativer Anteile eines Produkts isolierte Rückstände können wie folgt berechnet werden:

$$M_d = \sum_1^n (C_{en} \times V_{en}) \times \frac{m_d}{m_s} \quad (A.2)$$

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;

I_d die Anzahl der Tage der voraussichtlichen Kontaktdauer.

ANMERKUNG $\frac{m_d}{m_s}$ gilt nur, wenn ein Teil des Produkts einer Extraktion unterzogen wurde.

A.9.2 Berechnung der durchschnittlichen abgegebenen Dosis, M_{add}

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

$$M_{add} = \frac{M_d}{I_d} \quad (A.3)$$

Dabei ist

I_d die voraussichtliche Kontaktdauer, die maximal 5 840 d für die Zeitspanne 0 bis 16 Jahre und 19 160 d für das Erwachsenenalter, insgesamt 25 000 d je Lebenszeit, beträgt;

M_d der Rückstand im Extrakt, in Milligramm.

Für Produkte mit längerem Kontakt gilt:

$$M_{add} = \frac{M_d}{I_d} \quad (A.4)$$

Dabei ist I_d die voraussichtliche Kontaktdauer, mit einem Höchstwert von 30 d, und M_d der Rückstand im Extrakt, in Milligramm.

Anhang B (informativ)

Faktoren, die die Restgehalte im Produkt beeinflussen

Die in diesem Anhang enthaltene Anleitung ist weder als Checkliste zur Beurteilung der Übereinstimmung mit diesem Dokument vorgesehen noch ist beabsichtigt zu schlussfolgern, dass diese Anleitung das einzige Hilfsmittel zur Erreichung der Übereinstimmung ist. Diese Anleitung soll dazu dienen, ein einheitliches Verständnis und die Umsetzung dieses Dokuments zu unterstützen. Die Anleitung wird bereitgestellt, um das Verständnis für die Umsetzung der Anforderungen zu verbessern, indem Erklärungen und annehmbare Verfahren zur Erreichung der Übereinstimmung mit festgelegten Anforderungen dargelegt werden. Andere als die in dieser Anleitung beschriebenen Verfahren können angewendet werden, vorausgesetzt ihre Leistung erreicht Übereinstimmung mit den normativen Anforderungen in diesem Dokument.

B.1 Überlegungen zum Sterilisationsverfahren

B.1.1 Allgemeiner Überblick

Die Parameter des Sterilisationsverfahrens sind in ISO 11135 definiert. Um jedoch die Rückstände in Produkten, die einer EO-Einwirkung ausgesetzt waren, genau analysieren zu können, müssen die Parameter ermittelt werden, die einen Einfluss auf den Rückstandsgehalt haben. Die Kenntnis der EO-Kinetik kann es ermöglichen, eine Familie ähnlicher Produkte durch die Analyse eines einzigen repräsentativen Vertreters unter der Annahme der ungünstigsten Bedingungen zu betrachten. Durch Bildung einer Produktfamilie, d. h. einer Gruppe von Produkten, die sich hinsichtlich Größe und Anwendung, Werkstoffzusammensetzung, Verpackung, EO-Exposition, Wassergehalt und Art der Einsatzbedingungen ähnlich sind, kann unter Umständen darauf verzichtet werden, jedes einzelne Stück der Produktlinie zu analysieren. Die nachstehenden Parameter beeinflussen den Rückstandsgehalt und können die Analyse eines oder mehrerer repräsentativer Vertreter unter der Annahme der ungünstigsten Bedingungen ermöglichen.

B.1.2 Materialzusammensetzung

Materialien unterscheiden sich beträchtlich in ihrer Fähigkeit, EO zu absorbieren, zurückzuhalten und abzugeben. Wenn eine Umwandlung von EO in ECH möglich ist, besitzen zwei ähnliche Produkte aus unterschiedlichen Materialien höchstwahrscheinlich sehr unterschiedliche Rückstandsprofile. So zeigen z. B. Materialien, die eine Quelle freier Chloridionen enthalten, eine große Variationsbreite der ECH-Konzentrationen, die gebildet werden.

In ähnlicher Weise kann es notwendig sein, von einem Produkt, das sich aus zwei verschiedenartigen Werkstoffen zusammensetzt, eine repräsentative Probe beider Werkstoffe zu untersuchen, damit eine genaue Analyse sichergestellt ist. Zusammensetzung und Größe können von besonderer Bedeutung sein, wenn der normale Produktgebrauch simuliert werden soll.

B.1.3 Verpackung

Verpackungsmaterialien unterscheiden sich stark in ihrer Fähigkeit, gasförmiges EO und die anderen möglichen Rückstände eindringen zu lassen bzw. abzuleiten, was wiederum den EO- und ECH-Gehalt beeinflussen kann. Die Packungsdichte und die Dichtheit des Sterilisationsbehälters oder der Palette sind weitere derartige Einflussfaktoren. Die Gesamtzahl an Schichten der Verpackung sollte ebenfalls berücksichtigt werden, da jede Schicht eine Barriere für das durch Belüftung aus den Produkten entweichende EO darstellen kann.

B.1.4 Sterilisationszyklus mit Ethylenoxid

Die Verfahrensbedingungen, unter denen EO auf das Produkt einwirkt, beeinflussen auch den Restgehalt. Dazu gehören Luftfeuchte, Gaskonzentration, Verweilzeit, Temperatur, Art des Sterilisationszyklus (hohe oder geringe Vakuumtiefe), Anzahl der erneuten Evakuierungen und Spülungen nach der Exposition sowie

die Produkt- und Beladungsdichte oder die Anordnung der Produkte im Sterilisator. Bei Verfahren mit ausreichenden Kontrollen können die Nennparameter bei der Routineaufbereitung angewendet werden, und das 95-%-Konfidenzintervall der erhaltenen Rückstandswerte kann genutzt werden, um die annehmbare Belüftungsdauer zu ermitteln. Die Auswirkung der oberen Toleranzen auf die Einwirkzeit und den Druckanstieg bei der EO-Einleitung auf die EO-Rückstände sollte berücksichtigt werden, wenn sie 10 % des Nennwerts übersteigen.

B.1.5 Belüftung

Die Rückstände im Produkt können sich auch in Abhängigkeit von der Belüftungstemperatur, des Frischlufteinlasses, der Beladungsdichte und -konfiguration, der Luftströmung, dem Beladungsmuster, dem Oberflächeninhalt der belüfteten Produkte sowie der Belüftungsdauer ändern. Wenn für den Belüftungsraum/die Kammer keine Gleichmäßigkeit des Luftstroms und der Temperatur nachgewiesen werden konnte, sollten kalte Stellen in der Kammer näher untersucht werden, um zu bestimmen, wo Rückstandsproben anzuordnen sind, siehe B.1.6. Die Anordnung von Proben in der Beladung, der Palette und an der Position im Belüftungsraum, die den ungünstigsten Fall widerspiegelt, entspricht bewährter Praxis, wenn die Belüftungsdauer und -temperatur validiert wird.

Wenn die Belüftung bei Umgebungstemperatur durchgeführt wird, kann unter Umständen die Berücksichtigung der aus verschiedenen Jahreszeiten stammenden Daten zur Sterilisatorbeladung erforderlich sein.

Wenn Belüftung bei Umgebungsbedingungen angewendet wird und die Proben bis zur Prüfung nicht eingefroren werden, sollten Analytiker die jahreszeitlichen Schwankungen der Belüftungsrate beachten, wenn die Proben unter Laborbedingungen aufbewahrt werden, die sich von den Umgebungsbedingungen unterscheiden, die im Lager herrschen. Unter bestimmten Umständen, die sich am besten in der Praxis ermitteln lassen, könnte es erforderlich sein, die Proben vor der Analyse unter Bedingungen aufzubewahren, die der niedrigsten zu erwartenden Lagertemperatur während der Belüftung unter Umgebungsbedingungen, sofern angewendet, nahekommen.

ANMERKUNG Das Ausgasungsverhalten über den gesamten Raum, über die Palette, aufgezeichnet mit jahreszeitlichen Schwankungen der Belüftung bei der Validierung der Belüftungsdauer und -temperatur, kann unter Berücksichtigung der aufgezeichneten Lagerbedingungen, welche die Belüftungsdauer beeinflussen, in einer Begründung für die Eignung des angewendeten Sterilisationsverfahrens vorhergesagt werden; dabei sind Schwankungen bei der Beladungsdichte und -konfiguration, des Luftstroms, des Beladungsmusters, der belüfteten Produktoberfläche zu berücksichtigen.

B.1.6 Überlegungen zum Ort der Belüftung

Rückstandsgehalte im Produkt können durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden, u. a. die Temperatur, den Luftstrom und die Position auf der Palette sowie die Anordnung der Palette, d. h. Kamin in zentraler Position, Schrumpffolie usw. Eine Begründung kann erstellt werden, um den am besten geeigneten Ort zur Anordnung der Produktprobe auf der Grundlage einer Beurteilung dieser Faktoren festzulegen. EO-Konzentrationen im Belüftungsbereich könnten das Ausgasen verzögern, insbesondere wenn für eine bestimmte Teilpopulation niedrige zulässige Grenzwerte erforderlich sind.

B.1.7 Beladungskonfiguration

Bei den Überlegungen zur Beladungskonfiguration zur Qualifizierung der Rückstände sollten das Produkt, die Verpackung und die Palettenkonfiguration berücksichtigt werden. Diese Beladung könnte die gleiche wie die bei der MPQ als Beladung mit der schwierigsten Herausforderung eingesetzte oder eine unterschiedliche Beladungskonfiguration sein. Proben für EO-Rückstandsprüfungen sollten in der Beladung angeordnet werden, die den ungünstigsten Fall für die Dissipation der EO-Rückstände darstellt. Beladungen mit großen Unterschieden in Dichte oder Volumen dürfen beurteilt werden, um festzustellen, welche eine größere Schwierigkeit in Bezug auf die EO-Dissipation darstellt, da die Gesamttemperatur der Beladung, die EO-Absorption sowie Luftstrommuster sich auf die Rückstandsgehalte auswirken könnten.

B.1.8 Wiederholte Sterilisation

Die erneute Sterilisation des Medizinprodukts und die Anwesenheit weiterer EO-sterilisierter Medizinprodukte in angrenzenden Bereichen sollten bei der Gewinnung experimenteller Daten berücksichtigt werden. Es ist üblich, Produkte hinsichtlich wiederholter Sterilisationszyklen zu qualifizieren. Studien lassen darauf schließen, dass EO-Rückstände durch mehrfache Sterilisationen nicht erheblich beeinflusst werden [217].

Wenn ein Produkt für mehrere Sterilisationen qualifiziert ist, sollte die Zeit zwischen Sterilisationszyklen während der Qualifizierung berücksichtigt werden. Die Prüfung einer begrenzten Anzahl an Proben aus einer einzelnen Charge reicht üblicherweise zum Nachweis aus, dass EO- und ECH-Rückstandsgehalte nach Einwirkung mehrerer Sterilisationen mit denen von Proben, die der Einwirkung einer Sterilisation ausgesetzt wurden, vergleichbar sind. Wenn EO- und ECH-Rückstandsgehalte anscheinend höher sind, könnte es notwendig sein, drei Chargen nach doppelter oder dreifacher Sterilisation nach 5.3 oder 5.4 zu prüfen.

Diese Zeit zwischen den Zyklen kann widerspiegeln, was üblicherweise während der Routineaufbereitung passieren würde, oder die Proben können zwischen den Durchläufen eingefroren werden, um die Ausgasung unter ungünstigsten Bedingungen zwischen Zyklen zu repräsentieren. Wenn gezeigt wurde, dass wiederholte Sterilisation bei einem dem ungünstigsten Fall entsprechenden Produkt eine vernachlässigbare Auswirkung auf EO-Rückstände hat, darf die Qualifizierung von EO-Rückständen, sofern angemessen begründet, nach 1 (einem) Zyklus durchgeführt werden.

B.1.9 Mehrere Verfahren oder Ausrüstungen

Wenn zwei oder mehr verschiedene EO-Sterilisationszyklen für ein Produkt oder eine Produktfamilie zugelassen sind, sollten Produktproben aus jedem Zyklus zur Prüfung beurteilt und für jedes Verfahren eine Freigabezeit bestimmt werden. Wenn sich die Zyklusparameter nur durch die Verweilzeit der Gaseinwirkung oder die Gaskonzentration unterscheiden, reicht die Prüfung des Zyklus mit der längsten Gaseinwirkung oder der höchsten Gaskonzentration aus, um die Belüftungsdauer für die verschiedenen Zyklen zu bestimmen.

Wenn mehr als ein Zyklus für ein Produkt oder eine Produktfamilie zu genehmigen sind und die Verfahren sich um mehr als nur die Einwirkdauer, Gaskonzentration, Ausrüstung und Einrichtung unterscheiden, dann darf ein den ungünstigsten Fall repräsentierender Zyklus bzw. ein solches Verfahren mit den ungünstigsten Bedingungen angewendet werden, wenn Daten vorhanden sind, die nachweisen, dass der Zyklus/das Verfahren den ungünstigsten Fall repräsentiert.

Wenn mehr als ein(e) Kammer oder Belüftungsbereich für ein Produkt oder eine Produktfamilie zu genehmigen sind, sollten Produktproben aus jeder Kammer zur Prüfung entnommen und für jede(n) Kammer/Belüftungsbereich eine Freigabezeit bestimmt werden, es sei denn die Gleichwertigkeit des Verfahrens ist etabliert oder es wird die Ausrüstung verwendet, die den ungünstigsten Fall darstellt.

Anhang C (informativ)

Begründung für die Vorkehrungen in diesem Dokument

Die in diesem Anhang enthaltene Anleitung ist weder als Checkliste zur Beurteilung der Übereinstimmung mit diesem Dokument vorgesehen noch ist beabsichtigt zu schlussfolgern, dass diese Anleitung das einzige Hilfsmittel zur Erreichung der Übereinstimmung ist. Diese Anleitung soll dazu dienen, ein einheitliches Verständnis und die Umsetzung dieses Dokuments zu unterstützen. Die Anleitung wird bereitgestellt, um das Verständnis für die Umsetzung der Anforderungen zu verbessern, indem Erklärungen und annehmbare Verfahren zur Erreichung der Übereinstimmung mit festgelegten Anforderungen dargelegt werden. Andere als die in dieser Anleitung beschriebenen Verfahren können angewendet werden, vorausgesetzt ihre Leistung erreicht Übereinstimmung mit den normativen Anforderungen in diesem Dokument.

C.1 Allgemeines

Dieser Anhang spezifiziert die Begründung für die Festlegung der zulässigen Grenzwerte für Ethylenoxid-Sterilisationsrückstände in Medizinprodukten auf der Grundlage der Kontaktdauer. Er enthält die Grundlage für die Ermittlung der Grenzwerte für Ethylenoxid (EO) und Ethylenchlorhydrin (ECH).

C.2 Begründung für Sonderfälle

C.2.1 Allgemeines

In bestimmten Fällen, z. B. bei schweren chirurgischen Eingriffen, verändert die lebenserhaltende Art der Therapie die Risiko-Nutzen-Analyse beträchtlich. Die für jedes Produkt angegebenen zulässigen Grenzwerte beruhen auf Risiko und Nutzeffekt unter weniger kritischen Umständen. Deshalb werden in ISO 10993-1 und ISO 14971 für ein spezifisches Produkt und dessen Verwendung im Einzelfall Änderungen des Nutzens des Produkts in den zulässigen Grenzwerten berücksichtigt. Infolgedessen besteht in lebensbedrohenden Situationen, in denen es nicht möglich ist, die allgemeinen Grenzwerte einzuhalten, ein gewisser Spielraum für die Ableitung von spezifischen Grenzwerten für ein in solchen Situationen verwendetes Produkt. Auf ähnliche Weise könnte auch die Notwendigkeit der Verschärfung der Grenzwerte bestehen, wenn in bestimmten Situationen die Risiken dazu berechtigen.

Bei der Erarbeitung dieses Dokuments wurden sechs Sonderfälle anerkannt, in denen die Grenzwerte in 4.3 in der Praxis nicht erreichbar sind, entweder aufgrund von Einschränkungen, die in den Produkten selbst liegen, oder aufgrund der Tatsache, dass Daten aus klinischen Versuchen (Humandaten) darauf schließen lassen, dass die in 4.3 angegebenen Dosiswerte nicht anwendbar sind. Es liegen Daten aus klinischen Versuchen an Patienten mit Intraokularlinsen vor, die eine Abänderung der Anforderungen an die Rückstände in solchen Produkten erfordern sollten. Blutzellseparatoren, die bei der Blutabnahme von Spendern und Patienten verwendet werden, können mehrfach verwendet werden, und es wurde festgestellt, dass Spender und Patienten gegenüber EO sensibilisiert werden. Die zulässigen Grenzwerte für EO müssen bei diesen Produkten herabgesetzt werden, um die Möglichkeit einer Sensibilisierung auf ein Mindestmaß zu verringern. Im Falle einer Behandlung von Blut mit Oxygenatoren oder Blutseparatoren oder Herz-Lungen-Bypass-Produkten kann davon ausgegangen werden, dass der medizinische Nutzen das Risiko überwiegt. Dem wird bei der Festsetzung der zulässigen Grenzwerte für kurzzeitigen Kontakt bei diesen Produkten Rechnung getragen. Im Falle extrakorporaler Geräte für die Blutreinigung kann deren Langzeitgebrauch unter Umständen dazu führen, dass der Grenzwert für die maximale Lebenszeitdosis überschritten wird, und das wird ebenfalls berücksichtigt. Im Falle von Medizinprodukten wie Abdecktüchern, die dazu bestimmt sind, nur intakte Haut zu berühren, wird keine systemische Toxizität erwartet und die Sicherheit des Patienten sollte durch das Einhalten der TCL oder Erfüllen der Anforderungen des Irritationstests angemessen geschützt sein.

C.2.2 Intraokuläre Produkte

Der Rückstandsgrenzwert für Intraokularlinsen beträgt 0,5 µg EO bzw. 2,0 µg ECH je Linse und Tag oder 5,0 µg ECH je Linse. Dieser Grenzwert beruht nicht auf dem Grenzwert für Langzeitkontakt mit einer durchschnittlichen Tagesdosis von 0,1 mg (100 µg) je Tag auf Lebenszeit. Es handelt sich vielmehr um einen Sonderfall, in dem die maximal abgegebene Dosis einen Höchstwert von 0,5 µg je Linse und Tag nicht überschreiten darf. Das ist notwendig, um in der Literatur nachgewiesene Reizungsreaktionen des Augengewebes auf EO zu vermeiden [43] [118] [119] [167]. Die Grenzwerte für andere intraokuläre Produkte sind auf der Grundlage der Masse des Produkts anteilmäßig zu berechnen, wobei von einer Masse von 20 mg für eine Intraokularlinse ausgegangen wird.

Wenn die EO-Rückstände entsprechend den Festlegungen für intraokuläre Produkte in diesem Dokument überwacht werden, ist es unwahrscheinlich, dass signifikante Mengen an ECH vorliegen. Das gilt möglicherweise nicht für intraokuläre Produkte, die aus chlorhaltigen viskoelastischen Materialien hergestellt sind. In diesen Fällen deuten die Studien darauf hin, dass der Gehalt an ECH, der toxisch auf die Augen wirkt, etwa viermal höher als der entsprechende EO-Gehalt ist [43] [117] [118] [119]. Dies sollte bei der Beurteilung der Annehmbarkeit von ECH-Konzentrationen in Verbindung mit diesen Produkten in Betracht gezogen werden.

C.2.3 Blutzellseparatoren, die bei der Blutabnahme von Spendern oder Patienten verwendet werden

Bei Blutzellseparatoren beträgt der maximal zulässige Grenzwert für EO 10 mg je Produkt und der maximal zulässige Grenzwert für ECH sollte 22 mg je Produkt nicht überschreiten. Diese Produkte werden für Apherese verwendet. Die Grenzwerte berücksichtigen die Mehrfachanwendung derartiger Produkte bei einzelnen Spendern oder Patienten.

In diesem Fall erscheint die Annahme der Voreinstellung von fünf gleichzeitig verwendeten Produkten etwas konservativ. Wenn angenommen wird, dass nur zwei Produkte einen offensichtlichen ungünstigsten Fall darstellen, erhöht sich der CEF von 0,2 auf 0,5. Das führt zum Ansteigen des zulässigen Grenzwerts auf 9 mg EO.

Für EO:

$$TE = TI \times m_b \times CEF = 0,3 \text{ mg/kg/d} \times 60 \text{ kg} \times 0,5 = 9 \frac{\text{mg}}{\text{d}} \quad (\text{C.1})$$

Für ECH:

$$TE = TI \times m_b \times CEF = 0,64 \text{ mg/kg/d} \times 60 \text{ kg} \times 0,5 = 19 \frac{\text{mg}}{\text{d}} \quad (\text{C.2})$$

C.2.4 Blutoxygenatoren und Blutbehälter

Die Grenzwerte für Blutoxygenatoren und Blutbehälter betragen 54 mg EO je Produkt bzw. 38 mg ECH je Produkt in einer Zeitspanne von 24 h. Diese Produkte werden bei lebensrettenden Operationen, wie z. B. der Operation am offenen Herzen, eingesetzt. Derartige Operationen werden an einzelnen Patienten nicht mehr als ein- bis zweimal im Leben durchgeführt. Da diese Produkte für einen Tag oder weniger benutzt werden, werden die Grenzwerte gelockert. Unter diesen Umständen ist eine weitere Lockerung des EO-Grenzwerts um das 15-Fache bzw. Lockerung des ECH-Grenzwerts um das Fünffache berechtigt. Bei längerem Kontakt beträgt der EO-Grenzwert 108 mg/Produkt bzw. der ECH-Grenzwert 97 mg/Produkt, siehe D.5.4 und E.4.2.2.

Bei kurzzeitigem Kontakt mit EO:

$$TE = TI \times m_{Bb} \times CEF = 0,3 \text{ mg/kg/d} \times 60 \text{ kg} \times 0,2 \times 1 \text{ d} = 3,6 \frac{\text{mg}}{\text{Produkt}} \times 15 = 54 \frac{\text{mg}}{\text{Produkt}} \quad (\text{C.3})$$

Bei kurzzeitigem Kontakt mit ECH:

$$TE = TI \times m_{Bb} \times CEF = 0,64 \text{ mg/kg/d} \times 60 \text{ kg} \times 0,2 = 7,7 \frac{\text{mg}}{\text{Produkt}} \times 5 = 38 \frac{\text{mg}}{\text{d}} \quad (\text{C.4})$$