DIN EN ISO 23500-4

DIN

ICS 11.040.40

Einsprüche bis 2023-01-18
Vorgesehen als Ersatz für
DIN EN ISO 23500-4:2019-11

Entwurf

Herstellung und Qualitätsmanagement von Flüssigkeiten für die Hämodialyse und verwandte Therapien – Teil 4: Konzentrate für die Hämodialyse und verwandte Therapien (ISO/DIS 23500-4:2022); Deutsche und Englische Fassung prEN ISO 23500-4:2022

Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies – Part 4: Concentrates for haemodialysis and related therapies (ISO/DIS 23500-4:2022); German and English version prEN ISO 23500-4:2022

Préparation et management de la qualité des liquides d'hémodialyse et de thérapies annexes – Partie 4: Concentrés pour hémodialyse et thérapies apparentées (ISO/DIS 23500-4:2022); Version allemande et anglaise prEN ISO 23500-4:2022

Anwendungswarnvermerk

Dieser Norm-Entwurf mit Erscheinungsdatum 2022-11-18 wird der Öffentlichkeit zur Prüfung und Stellungnahme vorgelegt.

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

Stellungnahmen werden erbeten

— vorzugsweise online im Norm-Entwurfs-Portal von DIN unter www.din.de/go/entwuerfe bzw. für Norm-Entwürfe der DKE auch im Norm-Entwurfs-Portal der DKE unter www.entwuerfe.normenbibliothek.de, sofern dort wiedergegeben;

— oder als Datei per E-Mail an named@din.de möglichst in Form einer Tabelle. Die Vorlage dieser Tabelle kann im Internet unter www.din.de/go/stellungnahmen-norm-entwuerfe oder für Stellungnahmen zu Norm-Entwürfen der DKE unter www.dke.de/stellungnahme abgerufen werden;

— oder in Papierform an den DIN-Normenausschuss Medizin (NAMed), 10772 Berlin oder Am DIN-Platz, Burggrafenstr. 6, 10787 Berlin.

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

Gesamtumfang 60 Seiten

DIN-Normenausschuss Medizin (NAMed)

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-4:2022-12

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 23500-4:2022) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 150 „Implants for surgery“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 205 „Nicht aktive Medizinprodukte“ erarbeitet, dessen Sekretariat von DIN (Deutschland) gehalten wird.

Das zuständige nationale Normungsgremium ist der Arbeitsausschuss NA 063-01-03 AA „Extrakorporaler Kreislauf, Apparate und Einmalartikel“ im DIN-Normenausschuss Medizin (NAMed).

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

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

IEC 61010-1	siehe	DIN EN 61010-1
ISO 15223-1	siehe	DIN EN ISO 15223-1
ISO 23500-1	siehe	DIN EN ISO 23500-1
ISO 23500-3	siehe	DIN EN ISO 23500-3
ISO 23500-5	siehe	DIN EN ISO 23500-5

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 23500-4:2019-11 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

a) Aufnahme von Alternativen zu den klassischen mikrobiellen Analysemethoden [Endotoxintestung mittels rFC (tp)];

b) weitere Klarstellungen zur Verwendung von Konzentraten, Spikes und Behältern;

c) Norm redaktionell überarbeitet.

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-4:2022-12

Nationaler Anhang NA
(informativ)

Literaturhinweise

DIN EN 61010-1, *Sicherheitsbestimmungen für elektrische Mess-, Steuer-, Regel- und Laborgeräte — Teil 1: Allgemeine Anforderungen*

DIN EN ISO 15223-1, *Medizinprodukte — Symbole zur Verwendung im Rahmen der vom Hersteller bereitzustellenden Informationen — Teil 1: Allgemeine Anforderungen*

DIN EN ISO 23500-1, *Herstellung und Qualitätsmanagement von Flüssigkeiten für die Hämodialyse und verwandte Therapien — Teil 1: Allgemeine Anforderungen*

DIN EN ISO 23500-3, *Herstellung und Qualitätsmanagement von Flüssigkeiten für die Hämodialyse und verwandte Therapien — Teil 3: Wasser für die Hämodialyse und verwandte Therapien*

DIN EN ISO 23500-5, *Herstellung und Qualitätsmanagement von Flüssigkeiten für die Hämodialyse und verwandte Therapien — Teil 5: Qualität von Flüssigkeiten für die Hämodialyse und verwandte Therapien*

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-4:2022-12

– Leerseite –

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-4:2022-12

– Entwurf –

November 2022

prEN ISO 23500-4

Herstellung und Qualitätsmanagement von Flüssigkeiten für die Hämodialyse und verwandte Therapien – Teil 4: Konzentrate für die Hämodialyse und verwandte Therapien (ISO/DIS 23500-4:2022)

Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies – Part 4: Concentrates for haemodialysis and related therapies (ISO/DIS 23500-4:2022)

Préparation et management de la qualité des liquides d'hémodialyse et de thérapies annexes – Partie 4: Concentrés pour hémodialyse et thérapies apparentées (ISO/DIS 23500-4:2022)

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-4:2022-12

Inhalt

Seite

Europäisches Vorwort 4
Vorwort 5
Einleitung 6
1 Anwendungsbereich 7
2 Normative Verweisungen 7
3 Begriffe 8
4 Anforderungen 8
4.1 Konzentrate 8
4.1.1 Physikalischer Zustand 8
4.1.2 Wasser 9
4.1.3 Bakteriologie von Konzentraten 9
4.1.4 Endotoxinlevel 9
4.1.5 Füllmenge 9
4.1.6 Chemische Reinheit 9
4.1.7 Partikel 10
4.1.8 Zusätze — „Spikes“ 10
4.1.9 Behälter 10
4.1.10 Als Bulkware geliefertes Konzentrat 10
4.1.11 Konzentratgeneratoren 10
4.2 Herstellungsgeräte 11
4.3 Systeme zur Mischung von Bulkware in einer Dialyseeinrichtung 11
4.3.1 Allgemeines 11
4.3.2 Materialkompatibilität 11
4.3.3 Desinfektionsschutz 11
4.3.4 Sicherheitsanforderungen 12
4.3.5 Speicherbehälter für Bulkware 12
4.3.6 Ultraviolett-Bestrahlungsanlagen 12
4.3.7 Rohrleitungssysteme 12
4.3.8 Anforderungen zur elektrischen Sicherheit 13
5 Prüfungen 13
5.1 Allgemeines 13
5.2 Konzentrate 13
5.2.1 Physikalischer Zustand 13
5.2.2 Konzentrationen gelöster Stoffe 13
5.2.3 Wasser 14
5.2.4 Mikrobielle Schadstoffprüfverfahren für Bicarbonatkonzentrate 14
5.2.5 Endotoxinlevel 15
5.2.6 Füllmenge 15
5.2.7 Qualität der Chemikalien 16
5.2.8 Partikel 16
5.2.9 Zusätze — „Aufstockungen“ 16
5.2.10 Behälter 16
5.2.11 Als Bulkware geliefertes Konzentrat 16
5.2.12 Konzentratgeneratoren 16
5.3 Herstellungsgeräte 16
5.4 Systeme zur Mischung von Konzentraten in einer Dialyseeinrichtung 16
5.4.1 Allgemeines 16
5.4.2 Materialkompatibilität 17
5.4.3 Desinfektionsschutz 17
5.4.4 Sicherheitsanforderungen 17
5.4.5 Speicherbehälter für Bulkware 17

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-4:2022-12

5.4.6 Ultraviolett-Bestrahlungsanlagen . . . 17
5.4.7 Rohrleitungssysteme . . . 17
5.4.8 Anforderungen zur elektrischen Sicherheit . . . 17
6 Kennzeichnung . . . 18
6.1 Allgemeines . . . 18
6.2 Allgemeine Anforderungen an die Kennzeichnung von Konzentraten . . . 18
6.3 Anforderungen an die Kennzeichnung von flüssigen Konzentraten . . . 19
6.4 Anforderungen an die Kennzeichnung von pulverförmigen Konzentraten . . . 20
6.5 Zusätze . . . 20
6.6 Anforderungen an die Kennzeichnung von Konzentratgeneratoren . . . 20
6.7 Kennzeichnung von Konzentratmischersystemen . . . 21
6.7.1 Allgemeines . . . 21
6.7.2 Produktunterlagen für Konzentratmischer . . . 22
Anhang A (informativ) **Begründung für die Entwicklung und die Bestimmungen in diesem Dokument . . . 23**
A.1 Anwendungsbereich . . . 23
A.2 Anforderungen . . . 24
A.2.1 Allgemeines . . . 24
A.2.2 Herstellungsgeräte . . . 28
A.3 Kennzeichnung . . . 28
A.3.1 Allgemeines . . . 28
A.3.2 Anforderungen an die Kennzeichnung von Flüssigkonzentrat . . . 28
A.3.3 Anforderungen an die Kennzeichnung von Konzentrat in Pulverform . . . 29
Literaturhinweise . . . 30

Tabellen

Tabelle 1 — Analyseverfahren für chemische Komponenten . . . 14
Tabelle 2 — Kultivierungsverfahren zur Verwendung in Bicarbonatkonzentrat . . . 15
Tabelle 3 — Symbole für Konzentratbehältersystem: Konzentrattypen . . . 21

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-4:2022-12

Europäisches Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 23500-4:2022) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 150 „Implants for surgery“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 205 „Nicht aktive Medizinprodukte“ erarbeitet, dessen Sekretariat von DIN gehalten wird.

Dieses Dokument ist derzeit zur parallelen Umfrage vorgelegt.

Dieses Dokument wird EN ISO 23500-4:2019 ersetzen.

Rückmeldungen oder Fragen zu diesem Dokument sollten an das jeweilige nationale Normungsinstitut des Anwenders gerichtet werden. Eine vollständige Liste dieser Institute ist auf den Internetseiten von CEN abrufbar.

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO/DIS 23500-4:2022 wurde von CEN als prEN ISO 23500-4:2022 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-4:2022-12

Vorwort

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

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

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

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

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

Dieses Dokument wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 150, *Implants for surgery*, Unterkomitee SC 2, *Cardiovascular implants and extracorporeal systems* erarbeitet.

Diese zweite Ausgabe ersetzt ISO 23500-4:2019, die technisch überarbeitet wurde. Die wichtigsten Änderungen im Vergleich zur Vorgängerversion sind folgende:

— Aufnahme von Alternativen zu den klassischen mikrobiellen Analysemethoden [Endotoxintestung mittels rFC (tp)].

— Weitere Klarstellungen zur Verwendung von Konzentraten, Spikes und Behältern.

Eine Auflistung aller Teile der Normenreihe ISO 23500 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.

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-4:2022-12

Einleitung

Die in diesem Dokument erarbeiteten Anforderungen und Ziele sollen dabei helfen, die effektive und sichere Leistung von Hämodialysekonzentraten und verwandten Materialien sicherzustellen. Dieses Dokument spiegelt die umfassenden Anstrengungen der involvierten Ärzte, medizintechnischen Ingenieure, Krankenschwestern und -pfleger, Dialysetechniker und Dialysepatienten in Konsultation mit Geräteherstellern und Regierungsvertretern wider, eine Norm für Leistungsstufen zu erarbeiten, die zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Norm vernünftigerweise erreichbar waren. Der hinsichtlich der Erarbeitung freiwillig angewendeter Normen zu Medizinprodukten verwendete Begriff „Konsens“ impliziert nicht eine einheitliche Meinung, sondern reflektiert den Kompromiss, der in einigen Fällen, in denen verschiedene Interessen miteinander in Einklang gebracht werden müssen, erforderlich ist.

Eine Begründung für die Entwicklung von diesem Dokument wird im informativen Anhang A gegeben.

In diesem Dokument werden Anforderungen und Empfehlungen ausgesprochen, Wasser mit ISO-Qualität zu verwenden. Daher wird empfohlen, sich zusammen mit diesem Dokument auch auf ISO 23500-3 zu beziehen.

In diesem Dokument werden „Konzentrate“ als Mischung aus Chemikalien und Wasser verstanden, oder Chemikalien in Form von Trockenpulver oder andere höher konzentrierte Medien, die zum Endbenutzer geliefert werden, um Dialyseflüssigkeit für Hämodialyse und verwandte Therapien herzustellen.

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-4:2022-12

1 Anwendungsbereich

Dieses Dokument legt die Mindestanforderungen an Konzentrate für die Hämodialyse und verwandte Therapien fest.

Dieses Dokument richtet sich an den Hersteller dieser Konzentrate. An mehreren Stellen in diesem Dokument wird die vom Endanwender hergestellte Dialysierflüssigkeit benannt, um die Anforderungen an die Konzentratherstellung zu präzisieren. Da der Hersteller des Konzentrates keine Kontrolle über die fertige Dialysierflüssigkeit hat, dient jede Referenz auf die Dialysierflüssigkeit der Präzisierung und ist keine Anforderung des Herstellers.

Dieses Dokument behandelt Konzentrate sowohl in Flüssig- als auch in Pulverform. Ebenfalls abgehandelt werden Zusätze, auch Spikes genannt. Dies sind Chemikalien, die dem Konzentrat hinzugefügt werden können, um eine oder mehrere der im Konzentrat vorkommenden Ionen und somit auch in der fertigen Dialysierflüssigkeit zu erhöhen.

Dieses Dokument stellt auch Anforderungen an die Geräte zum Mischen von Säure und Bicarbonatpulver zur Herstellung von Konzentrat in der Einrichtung des Anwenders.

Konzentrate aus vorverpackten Salzen sowie Wasser in einer Dialyseeinrichtung zur Verwendung in ebendieser sind vom Anwendungsbereich dieses Dokuments ausgeschlossen. Obwohl in ihr Referenzen zu Dialysierflüssigkeiten auftauchen, behandelt dieses Dokumentkeine Dialysierflüssigkeiten, die vom Endanwender hergestellt werden. Dieses Dokument umfasst auch keine Anforderungen an die Überwachungshäufigkeit der Wasserreinheit für Dialysierflüssigkeiten, die in einer Dialyseeinrichtung hergestellt werden. Dieses Dokument behandelt keine Beutel mit steriler Dialysierflüssigkeit oder sorbensbasierte Dialysierflüssigkeits-Wiederaufbereitungssysteme, die geringe Mengen der Dialysierflüssigkeit wiederaufbereiten und wieder in Umlauf bringen.

Dieses Dokument behandelt nicht die Dialysierflüssigkeit, die zur klinischen Dialyse bei Patienten verwendet wird. Dialysierflüssigkeit wird in ISO 23500-5 definiert. Die Herstellung von Dialysierflüssigkeit beinhaltet die Dosierung von Konzentraten und Wasser am Krankenbett oder in einem zentralen Dialysierflüssigkeits-Zufuhrsystem. Obwohl die Etikettenanforderungen an Dialysierflüssigkeiten auf dem Etikett des Konzentrats vermerkt sind, liegt die Verantwortung für dessen sachgemäße Benutzung beim Anwender.

Dieses Dokument behandelt nicht die Geräte für Hämodialyse, die in IEC 60601-2-16:2018 dargestellt werden.

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 23500-1, *Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies — Part 1: General requirements*

ISO 23500-3, *Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies — Part 3: Water for haemodialysis and related therapies*

ISO 23500-5, *Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies — Part 5: Quality of dialysis fluid for haemodialysis and related therapies*

IEC 60601-1, *Medical electrical equipment — Part 1: General requirements for basic safety and essential performance*

IEC 61010-1, *Safety requirements for electrical equipment for measurement, control, and laboratory use — Part 1: General requirements*

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-4:2022-12

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die Begriffe nach ISO 23500-1und 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
Bicarbonat-Dialysierflüssigkeit
Dialysierflüssigkeit, die physiologische oder höhere Konzentrationen von Bicarbonat enthält

3.2
Konzentratmischer
Mischer zur Herstellung von Dialysekonzentrat für Dialysierflüssigkeit in einer Dialyseeinrichtung

4 Anforderungen

4.1 Konzentrate

4.1.1 Physikalischer Zustand

Das Konzentrat für die Hämodialyse kann in trockener oder wässriger Form zur Verfügung gestellt werden. Die Verpackung kann für den direkten Einsatz an einem einzelnen Dialysegerät oder in Systemen, die mehrere Dialysegeräte versorgen, verwendet werden (Bulkwarennutzung).

4.1.1.1 Flüssige Konzentrationen gelöster Stoffe

Alle auf dem Etikett angegebenen Elektrolyte müssen mit einer Grenzabweichung von ±5 % oder ±0,1 mEq/l (ausgedrückt als Dialysierflüssigkeitskonzentration), je nachdem, welcher Wert größer ist, in der angegebenen Konzentration vorhanden sein, mit Ausnahme von Natrium, welches mit ±2,5 % Grenzabweichung von der auf dem Etikett angegebenen Konzentration oder nach den genehmigten Spezifikationen in den nationalen Verordnungen vorhanden sein muss. Wenn Glukose benutzt wird, muss sie in der auf dem Etikett angegebenen Konzentration mit einer Grenzabweichung von ±5 % oder ±0,05 g/l (sofern als korrekt verdünnte Dialysierflüssigkeit gemessen), je nachdem, welcher Wert größer ist, oder nach den genehmigten Spezifikationen in den nationalen Verordnungen vorhanden sein. Wenn Konzentrate unkonventionelle Konstituenten wie Antioxidationsmittel oder Eisenverbindungen enthalten, müssen diese Konstituenten in Nennkonzentrationen mit einer Grenzabweichung von ±5 % oder nach den genehmigten Spezifikationen in den nationalen Verordnungen vorhanden sein. Wenn davon abweichende, national genehmigte Grenzabweichungen verwendet werden, müssen diese ähnlich dargelegt und die Begründung für ihre Verwendung dokumentiert werden.

Die meisten Konzentrate werden mit herkömmlichen Standardchemikalien wie Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Magnesiumchlorid, Calciumchlorid, Essigsäure und Glukose hergestellt. Neue Konzentrate, die zusätzliche Chemikalien enthalten oder in denen bestimmte Chemikalien durch andere ersetzt wurden, beispielsweise Essigsäure durch Zitronensäure, stehen zur Verfügung. In solchen Fällen muss die Etikettierung dies korrekt wiedergeben und die Ersatzchemikalien müssen in Nennkonzentrationen mit ±5 % Grenzabweichung oder nach den genehmigten Spezifikationen in den nationalen Verordnungen vorhanden sein. Wenn davon abweichende, national genehmigte Grenzabweichungen verwendet werden, müssen diese gleichermaßen dargelegt und die Begründung für ihre Verwendung dokumentiert werden.

Es ist wesentlich, dass die tatsächlichen Konzentrationen der im Konzentrat enthaltenen gelösten Stoffe so nah wie möglich an der auf dem Etikett angegebenen Menge bleiben, da die endgültige Zusammenstellung der Dialysierflüssigkeit kumulativen Veränderlichkeiten aus anderen Quellen im Prozess der Dialysierflüssigkeits-

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-4:2022-12

lieferung unterliegt (solche wie, aber nicht beschränkt auf Labortests, Mischprozess oder Dosierung, Dialysewasser).

4.1.1.2 Konzentrationen gelöster Stoffe auf Pulverbasis

Wenn ein Konzentrat in Trockenform oder einer Kombination aus Trockenform und Flüssigkeit verpackt ist und nach der Gebrauchsanweisung des Herstellers gemischt wird, muss das endgültige Konzentrat die Anforderungen in 4.1.1.1 erfüllen.

4.1.2 Wasser

Die Qualität des bei der Herstellung des Konzentrats verwendeten Wassers muss in Übereinstimmung mit ISO 23500-3 sein.

4.1.3 Bakteriologie von Konzentraten

4.1.3.1 Bakteriologie von Säurekonzentraten

Es gibt keine veröffentlichten Berichte dazu, dass Säurekonzentrate mikrobielles Wachstum begünstigen, daher brauchen Säurekonzentrate nicht auf mikrobielles Wachstum überprüft werden.

4.1.3.2 Bakteriologie von Bicarbonatkonzentraten

Konzentrate, die in Flüssigform bereitgestelltes Bicarbonat enthalten, müssen in einem verschlossenen Behälter geliefert und in einem im Hinblick auf die Herstellung von Dialysierflüssigkeit validierten Prozess hergestellt werden, und so die mikrobiologischen Anforderungen nach ISO 23500-5 erfüllen, wenn sie nach den Angaben des Herstellers angewendet werden. Für die Herstellung von Konzentrat in einer Dialyse-einrichtung vorgesehenes Bicarbonatpulver muss zur Herstellung von Dialysierflüssigkeit geeignet sein, und so die mikrobiologischen Anforderungen nach ISO 23500-5 erfüllen, wenn er nach den Angaben des Herstellers angewendet wird.

4.1.4 Endotoxinlevel

Das Konzentrat muss unter Anwendung eines im Hinblick auf die Herstellung von Dialysierflüssigkeit validierten Prozesses formuliert und verpackt werden, und so die Endotoxin-Anforderungen nach ISO 23500-5 oder der anwendbaren Pharmakopöe erfüllen, wenn es nach den Angaben des Herstellers angewendet wird.

4.1.5 Füllmenge

Das überschüssige Füllvolumen von Flüssigkeitsbehältern und das überschüssige Füllgewicht von Pulverbehältern, die in Batch-Systemen für eine Einzeldialysebehandlung verwendet werden, müssen innerhalb von 2 % von dem auf dem Etikett angegebenen Volumen oder Gewicht liegen. Das Füllgewicht von als Bulkware geliefertem Pulverkonzentrat muss so groß sein, dass es zur Herstellung von Flüssigkonzentrat, das die Anforderungen in 4.1.1.1 erfüllt, in der Lage ist, wenn es nach den Angaben des Herstellers gemischt wird. Das Füllgewicht eines Konzentratgenerators muss so groß sein, dass das Gerät die vorgesehene Leistung erbringen kann. Für alle anderen Anwendungen muss das Füllvolumen oder –gewicht ≥ 100 % des angegebenen Volumens oder Gewichts betragen.

4.1.6 Chemische Reinheit

Alle Chemikalien müssen die Anforderungen der anwendbaren Pharmakopöe erfüllen, einschließlich aller anwendbaren Anteile allgemeiner Hinweise und der generellen Anforderungen an Prüfungen und Analysen. Wenn alle anderen Anforderungen erfüllt sind, können die Monographiegrenzwerte für Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium und/oder pH-Werte überschritten werden, unter der Voraussetzung, dass für das Vorhandensein dieser Ionen in der endgültigen Formel Korrekturen vorgenommen werden. Weiterhin brauchen Anforderungen aus der Pharmakopöe zur Kennzeichnung von Chemikalien für die Verwendung in der Hämodialyse nicht erfüllt werden, wenn der Hersteller seine eigenen Prüfungen zur Erfüllung der anwendbaren Pharmakopöe durchführt.

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-4:2022-12

4.1.7 Partikel

Das wässrige Dialysekonzentrat muss durch einen Partikelfilter mit einer nominellen Porengröße von höchstens 1 µm gefiltert werden. Der verwendete Partikelfilter muss über eine nichtfasernde Membran verfügen , die kein Material mit bekanntem Verletzungspotential für Menschen enthält.

4.1.8 Zusätze — „Spikes“

Die Verwendung von Konzentratzusätzen wie Kaliumchlorid in einem Kanister wird nicht empfohlen. Aufgrund von Dichteunterschieden wird eine homogene Durchmischung erschwert und es besteht die Gefahr der "Inselbildung", d.h. Bereiche mit einer hohen Konzentration des Konzentratzusatzes. Wenn das Dialysegerät solche Bereiche absaugt, kann dies zu einer ernsthaften Gefährdung des Patienten führen.

Werden Zusätze geliefert, muss die Konzentration bei sachgemäßer Verdünnung mit Wasser oder Konzentrat Werte innerhalb von ±5 % Grenzabweichung von dem auf dem Etikett angegebenen Gewicht hervorbringen.

ANMERKUNG Die Verwendung von Zusätzen ist in einigen Ländern nicht zugelassen.

4.1.9 Behälter

Behälter und deren Verschlüsse dürfen chemisch oder physikalisch nicht mit ihrem Inhalt reagieren und die quantitative Zusammensetzung, Reinheit oder Qualität des Konzentrats während der Bearbeitung, Lagerung und des Versands verändern. Die Behälter müssen über Verschlüsse verfügen, die Verunreinigung oder den Verlust ihres Inhalts verhindern. Jeder Behälter muss so gekennzeichnet sein, dass er seinen Inhalt angibt. Eine Art, den Inhalt anzugeben ist die Verwendung eines entsprechenden Symbols (siehe Tabelle 3).

Dialysekonzentrate in Kanistern sind in der Regel vom Hersteller für den einmaligen Gebrauch bestimmt und entsprechend gekennzeichnet. Wenn sie nicht vollständig aufgebraucht sind, werden die Kanister manchmal vom Benutzer wiederverwendet. In diesen Fällen haftet der Anwender für die aus der Wiederverwendung resultierenden Gesundheitsschäden.

Es bestehen u. a. folgende Risiken:

— Kreuzkontamination durch die Verwendung eines kontaminierten Kanisterinhalts bei einem anderen Patienten, z. B. wenn der Kanister nicht für den jeweiligen Patienten verwendet wurde.

— Negative Einflüsse durch die Lagerung, z.B. über den nächsten Patientenbehandlungstag hinaus.

Negative Einflüsse bei nicht korrekt wiederverschlossenen Behältern (z. B. Kontamination, Verdunstung und Aufkonzentration von Inhaltsstoffen).

4.1.10 Als Bulkware geliefertes Konzentrat

Wenn ein Konzentrat als Bulkware geliefert wird, geht die Verantwortung für die Übereinstimmung mit diesem Dokument zum rechtlichen Zeitpunkt der Lieferungsübergabe vom Hersteller auf den Anwender über. Ist das Konzentrat vom Hersteller auf den Anwender übergegangen, ist der Anwender verantwortlich für die Instandhaltung des Produkts in einem einsatzfähigen Zustand durch entsprechende Etikettierung und Vermeidung von Fremdeinwirkung.

4.1.11 Konzentratgeneratoren

Konzentratgeneratorsysteme umfassen Systeme, die Pulver oder P eine hochkonzentrierte Flüssigkeit zu einem Konzentrat mischen, indem eine Aufschlämmung oder konzentrierte Lösung in einem Behälter gebildet wird, der entworfen wurde, um mit bestimmten Dialysemaschinen zusammenzuwirken. Das Mischen wird von einem automatischen dynamischen Dosiersystem im Dialysierflüssigkeitszufuhr-system durchgeführt. Da diese Konzentrate dem Anwender in für spezifische Geräte entwickelten Behältern als Pulver oder hochkonzentrierte Flüssigkeit geliefert werden, obliegt es der Verantwortung des Konzentrat-generatorherstellers, Folgendes sicherzustellen:

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-4:2022-12

— alle anwendbaren Abschnitte dieses Dokuments, die sich mit Pulver befassen, werden eingehalten;

— der Behälter funktioniert in Verbindung mit den Geräten wie vom Gerätehersteller vorgegeben und

— nicht aufgelöstes Pulver wird daran gehindert, in den Dialysierflüssigkeitsfluss einzutreten.

4.2 Herstellungsgeräte

Alle materiellen Bestandteile der Herstellungsgeräte (z. B. Rohrleitungen, Lagerung und Verteilungssysteme), die mit dem endgültigen Konzentrat oder irgendeinem Bestandteil des Konzentrats in Berührung kommen, dürfen physikalisch oder chemisch nicht mit dem Produkt reagieren und dabei die quantitative Zusammensetzung, Reinheit oder Qualität des an den Anwender gelieferten Konzentrats signifikant verändern. Beispiele für Materialien, die in Herstellungsgeräten nicht verwendet werden sollten, beinhalten Kupfer, Messing, Zink, galvanisiertes Metall oder Aluminium.

4.3 Systeme zur Mischung von Bulkware in einer Dialyseeinrichtung

4.3.1 Allgemeines

Die folgenden Anforderungen gelten für Systeme wie zentrale Konzentratsysteme, die für die Herstellung von Säure oder Bicarbonatkonzentraten aus Dialysewasser oder anderen hochkonzentrierten Medien in einer Dialyseeinrichtung verwendet werden.

4.3.2 Materialkompatibilität

Die Materialien jeglicher Bestandteile von Konzentratmischgeräten/-systemen (Lagerung und Verteilungssysteme eingeschlossen), die in Berührung mit der Konzentratlösung kommen, dürfen chemisch oder physikalisch nicht miteinander reagieren, da dies deren Reinheit oder Qualität beeinträchtigen kann. Diese Bestandteile müssen aus nichtreaktiven Werkstoffen (z. B. Kunststoffen) oder geeignetem nichtrostendem Stahl hergestellt sein. Insbesondere ist der Einsatz von Werkstoffen verboten, die bekanntermaßen zu Toxizität bei der Hämodialyse führen, z. B. Kupfer, Messing, Zink, galvanisch verzinkte Werkstoffe oder Aluminium.

4.3.3 Desinfektionsschutz

4.3.3.1 Allgemeines

Wenn der Hersteller des Mischsystems chemische Desinfektionsmittel empfiehlt [siehe 6.7.2 k)], müssen Mittel zur Wiederherstellung eines sicheren Zustands des Systems entsprechend des Desinfektionsmittelrückstands vor der Verwendung des Systems zur Herstellung von Konzentratchargen bereitgestellt werden.

Wenn Formaldehyd verwendet wird, kann der Restgehalt durch die Hantzsch-Reaktion, das Schiffsche Reagenz oder einen gleichwertigen Test bestimmt werden. Der Rückstandsgehalt darf 3 mg/L oder den in den örtlichen Vorschriften festgelegten Wert nicht überschreiten; Bei Verwendung von Ozon muss der Rückstandsgehalt weniger als 0,1 mg/l betragen; bei Verwendung von Natriumhypochlorit müssen Teststreifen mit einer Mindestanzeige von 0 mg/l oder dem in den örtlichen Vorschriften angegebenen Wert verwendet werden.

Wenn andere Chemikalien verwendet werden, müssen entsprechende Tests gemäß den Empfehlungen des Herstellers durchgeführt werden.

Wenn der Hersteller des Mischsystems eine Desinfektion bei hohen Temperaturen empfiehlt, muss vor der Herstellung von Konzentratchargen eine Maßnahme zur Rückstellung des Systems auf eine sichere Temperatur erfolgen.

4.3.3.2 Systemsperrung

Erfolgt die Desinfektion automatisch mit chemischen Desinfektionsmitteln, Ozon, oder durch Hochtemperaturverfahren, muss die Aktivierung des Desinfektionssystems zur Aktivierung eines Warnsystems

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-4:2022-12

führen und es sollten Maßnahmen zur Isolierung der Hämodialysemaschinen von der Konzentratherstellung und dem Verteilungssystem getroffen werden.

4.3.4 Sicherheitsanforderungen

Jedes Konzentratmischgerät/-system muss mindestens über folgende Sicherheitsfunktionen verfügen:

a) Bedienelemente müssen so angeordnet werden, dass ein unbeabsichtigtes Bedienen und Rückstellen der Funktion soweit wie möglich verringert ist;

b) die Verteilungssteuerung muss eindeutig gekennzeichnet sein, um die Fehlermöglichkeiten während der Konzentratüberführung zu verringern.

4.3.5 Speicherbehälter für Bulkware

Werden Speicherbehälter für Bicarbonatkonzentrate eingesetzt, sollten sie einen konischen oder schalenförmigen Boden aufweisen und der Abfluss sollte vom tiefsten Punkt des Bodens aus erfolgen. Bicarbonatspeicherbehälter sollten mit einem dichtschließenden Deckel zur Verhinderung von Eindringen von Schadstoffen ausgestattet sein und durch einen hydrophoben 0,45 µm-Luftfilter belüftet werden.

Unbewegliche, starre Speicherbehälter für Säurekonzentrate können einen flachen Boden aufweisen und sollten so belüftet werden, dass das Eindringen von Verschmutzungen ins Konzentrat verhindert wird.

Speicherbehälter sollten keine Sichtröhren haben, da sich dort Algen und Pilze bilden können. Es müssen Mittel zur effektiven Desinfektion jeglicher Speicherbehälter in einem Konzentratverteilungssystem, die mikrobiologischer Kontamination ausgesetzt sind, zur Verfügung gestellt werden.

Die Desinfektion von Säurekonzentratbehältern ist für gewöhnlich nicht erforderlich. Dennoch sollten Bicarbonatbehälter regelmäßig desinfiziert werden. Für Säurekonzentratspeicher können alternative Speicherbehälter für Bulkware, wie z. B. Blasentanks, verwendet werden.

4.3.6 Ultraviolett-Bestrahlungsanlagen

Wenn Speicher- und Verteilungssysteme für Konzentrate mit Ultraviolett-Bestrahlungsanlagen für mikrobielle Kontrolle geliefert werden, muss Folgendes eingehalten werden:

a) die Ultraviolett-Bestrahlungsanlage muss Strahlung einer Wellenlänge von 254 nm abgeben;

b) die Ultraviolett-Bestrahlungsanlage muss eine Strahlungsenergiedosis von 16 $mW \cdot s/cm^2$ liefern, wenn es mit einem kalibrierten Messgerät für die Intensität der ultravioletten Strahlung ausgestattet ist; ansonsten muss es eine Strahlungsenergiedosis von 30 $mW \cdot s/cm^2$ liefern;

c) die Ultraviolett-Bestrahlungsanlage muss für die Höchstdurchflussmenge geeignet dimensioniert sein;

d) die Ultraviolett-Bestrahlungsanlage muss mit einer Online-Überwachung zur Angabe der Strahlungsenergie ausgestattet sein, oder es muss ein Lampenaustausch in empfohlenen Abständen angegeben werden;

e) der Ultraviolett-Bestrahlungsanlage muss ein Endotoxin-Retentionsfilter nachgeschaltet sein.

4.3.7 Rohrleitungssysteme

Konzentratverteilungssysteme dürfen dem Konzentrat keine mikrobiologischen Schadstoffe zuführen. Konzentratverteilungssysteme müssen so konzipiert und betrieben werden, dass mikrobielle Ausbreitung und die Bildung von Biofilm, der empfindliche Konzentrate kontaminieren kann, minimiert werden. Eine Möglichkeit zur Minimierung von mikrobieller Ausbreitung und der Bildung von Biofilm ist die regelmäßige Desinfektion von Bicarbonatkonzentrat-Verteilungssystemen. Die Desinfektion von Rohrleitungssystemen ist für gewöhnlich nicht erforderlich, da Säurekonzentrate typischerweise bakteriostatisch sind.

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-4:2022-12

4.3.8 Anforderungen zur elektrischen Sicherheit

Wenn die Möglichkeit einer kontinuierlichen Flüssigkeitsbahn zum Patienten besteht, die elektrische Spannung führen kann, muss das Gerät im Hinblick auf elektrische Sicherheit die Anforderungen in IEC 60601 erfüllen. Wenn das elektrische System vom Patienten getrennt wird, muss das Gerät im Hinblick auf elektrische Sicherheit die Anforderungen in IEC 61010 erfüllen.

ANMERKUNG Es besteht die Möglichkeit einer kontinuierlichen Flüssigkeitsbahn zum Patienten, die elektrische Spannung führen kann. Deren Vorkommen hängt vom Verteilungssystem und den Gebrauchsanweisungen des Herstellers des Konzentratmischsystems ab. Zur Optimierung der elektrischen Sicherheit werden zwei Fälle angenommen: a) wenn die Möglichkeit einer kontinuierlichen elektrischen Bahn besteht und b) wenn das elektrische System vom Patienten getrennt wird.

5 Prüfungen

5.1 Allgemeines

Abschnitt 5 definiert Prüfverfahren, mit deren Hilfe die Erfüllung der Anforderungen nach Abschnitt 4 verifiziert werden müssen. Die angeführten Prüfverfahren stellen nicht die einzigen annehmbaren verfügbaren Prüfverfahren dar, sondern sind als Beispiele für annehmbare Verfahren gedacht. Weitere Prüfverfahren dürfen angewendet werden, vorausgesetzt das gezeigt wurde, dass sie angemessen validiert wurden und mit den angeführten Verfahren vergleichbar sind.

5.2 Konzentrate

5.2.1 Physikalischer Zustand

Die Erfüllung der Anforderungen nach 4.1.1 muss durch Sichtprüfung nachgewiesen werden.

5.2.2 Konzentrationen gelöster Stoffe

5.2.2.1 Flüssige Konzentrationen gelöster Stoffe

Die Erfüllung der Anforderungen in 4.1.1.1 an Calcium, Kalium, Magnesium und Natrium muss durch von der American Public Health Association beschriebene Verfahren [6], von der US Environmental Protection Agency angeführte Verfahren [7], Verfahren in anwendbaren Pharmakopöen oder weitere gleichwertige validierte Analyseverfahren nachgewiesen werden. Proben müssen in verschlossenen Behältern gesammelt werden. Proben müssen zur Sicherstellung von Messgenauigkeit sachgemäß hergestellt werden. Dies beinhaltet geeignete Mischgefäße und, falls erforderlich, eine pH-Anpassung.

Die Erfüllung der Anforderungen in 4.1.1.1 für neue und unkonventionelle Konzentratkonstituenten muss durch die Verwendung geeigneter und validierter Analyseverfahren nachgewiesen werden.

Die in ISO 23500-3 angeführten Höchstwerte für Schadstoffe müssen als Referenz für Dialysewasser verwendet werden.

Die Erfüllung der Anforderungen an die Inhalte der Dialysierflüssigkeit muss wie in Tabelle 1 beschrieben nachgewiesen werden. Weitere Prüfverfahren sind erlaubt, vorausgesetzt, dass gezeigt wurde, dass sie angemessen validiert wurden und mit den angeführten Verfahren vergleichbar sind.

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-4:2022-12

Tabelle 1 — Analyseverfahren für chemische Komponenten

Komponente	Prüfverfahren
Acetat	Gaschromatographie, Flüssigkeitschromatographie, enzymatische oder potentiometrische Verfahren
Bicarbonat	Säuretitration und -berechnung, Ionenchromatographie oder anderes Verfahren zum Gesamt-CO_2
Calcium	titrimetrisches Verfahren mit EDTA oder Atomabsorption (direkte Aspiration), induktiv gekoppelte Plasmaspektrometrie (direkte Aspiration) oder Ionenchromatographie
Glukose	Polarimetrie, enzymatisch, Flüssigkeitschromatographie oder chemische Verfahren
Magnesium	Atomabsorption (direkte Aspiration), induktiv gekoppelte Plasmaspektrometrie (direkte Aspiration) oder Ionenchromatographie
Kalium	flammenphotometrisches Verfahren, Atomabsorption (direkte Aspiration), induktiv gekoppelte Plasmaspektrometrie (direkte Aspiration) oder Ionenchromatographie
Natrium	Atomabsorption (direkte Aspiration), flammenphotometrisches Verfahren, induktiv gekoppelte Plasmaspektrometrie (direkte Aspiration), ionenspezifische Elektrode oder Ionenchromatographie

5.2.2.2 Konzentrationen gelöster Stoffe aus Pulver

Um die Konzentration gelöster Stoffe aus Trockenpulver zu überprüfen, sollten die Packungsinhalte nach den Angaben des Herstellers gemischt und nach 5.2.2.1 überprüft werden.

5.2.3 Wasser

Die Erfüllung der Anforderungen an die Wasserqualität in 4.1.2 muss durch die in diesem Dokument angeführten Verfahren nachgewiesen werden.

5.2.4 Mikrobielle Schadstoffprüfverfahren für Bicarbonatkonzentrate

Um die Einhaltung von 4.1.3.2 sicherzustellen, sollten die Proben für die Lebendkeimgesamtzahl durch Verwendung einer Membranfiltertechnik oder anderer validierter Standardprüfverfahren wie Spatelplatten- oder Gussplattentechniken erhalten und geprüft werden. Das Verfahren mit der kalibrierten Impföse darf nicht angewendet werden.

Empfohlene Verfahren werden in Tabelle 2 gezeigt. Solche Verfahren bieten jedoch nur relative Anhaltspunkte zur Feststellung der mikrobiellen Keimbelastung und keine absoluten Messwerte. Der Hersteller sollte unter Berücksichtigung ihrer jeweiligen Vorteile selbst entscheiden, welches dieser Verfahren den Umständen angemessen ist.

Nach der Pharmacopoe der Vereinigten Staaten „sollte die Entscheidung für längere Inkubationszeiten nach Abwägung des Bedarfs an schneller Information gegenüber der Art der erforderlichen Korrektur-maßnahmen getroffen werden, wenn die kritische oder Eingriffsgrenze der Wiederherstellungskapazität von erwünschten Mikroorganismen überschritten ist. Die Vorteile längerer Inkubationszeiten wie die Wiederherstellung angegriffener, langsam wachsender oder anspruchsvollerer Mikroorganismen, sollten gegen den Bedarf an schneller Untersuchung und der Ergreifung von Korrekturmaßnahmen abgewogen werden, wie auch gegen die Fähigkeit dieser Mikroorganismen zur Beeinträchtigung von Produkten oder Prozessen“ [z. B. Patientensicherheit].

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-4:2022-12