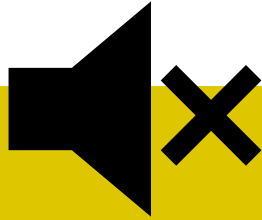


Biologische und toxikologische Beurteilung von Medizinprodukten



qtec
academy

Zum Online-Seminar



Stummtaste
benutzen



Video gerne
einschalten



What happens in
Vegas stays in Vegas

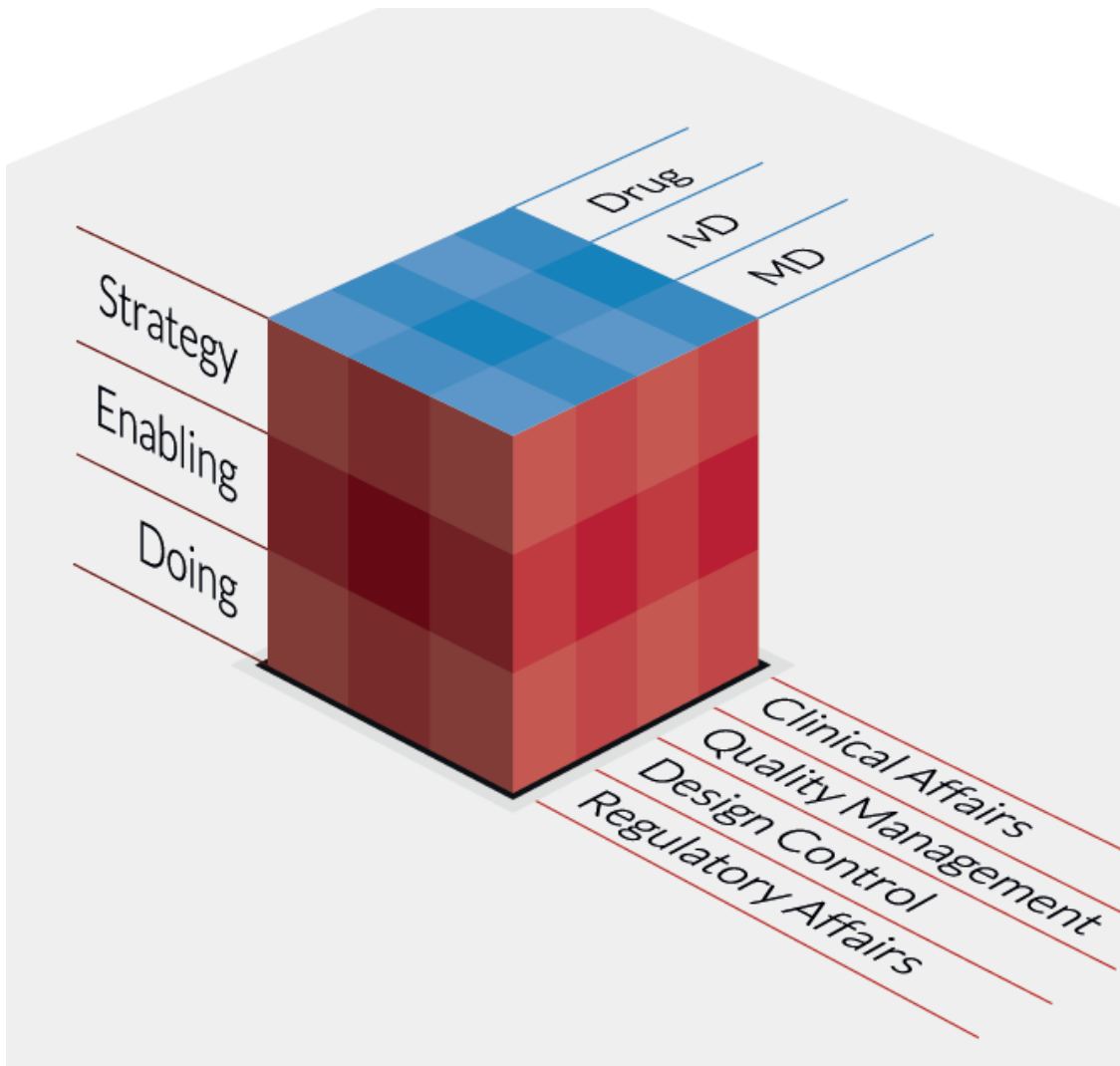
Disclaimer:

Diese Präsentation basiert auf Informationen, die zum jetzigen Zeitpunkt vorliegen. Sie wurden nach bestem Gewissen zusammengestellt und präsentiere mein persönliches Verständnis über die jeweiligen Anforderungen.

Bitte beachten Sie:

Das Seminar darf aus urheber- und datenschutzrechtlichen Gründen weder von uns noch von Kunden aufgezeichnet werden.

Ihre Partner in der Medizintechnik



qtec
group

Unser Team aus über 100 Experten hilft Ihnen die Anforderungen im gesamten Lebenszyklus von Medizinprodukten umzusetzen.

qtec
eurep

Wir sorgen dafür, dass Sie alle Anforderungen des europäischen Marktes jederzeit und überall erfüllen.

qtec
ce-med

Als legaler Hersteller kümmern wir uns um die Zertifizierungsaufgaben, die Überwachung nach dem Inverkehrbringen und den Marktzugang.

qtec
academy

Bauen Sie mit unseren qualifizierten Schulungen das Know-how auf, das Sie zur Verbesserung Ihrer Wettbewerbsposition benötigen.

Ihre Referentin



Dr. Alexandra Deters
Toxicologist

+49 451 80850360
alexandra.deters@qtec-group.com

Ich möchte Sie kennenlernen



- **Firma**
- **Herausforderungen**
- **Ziel der Schulung**

Agenda

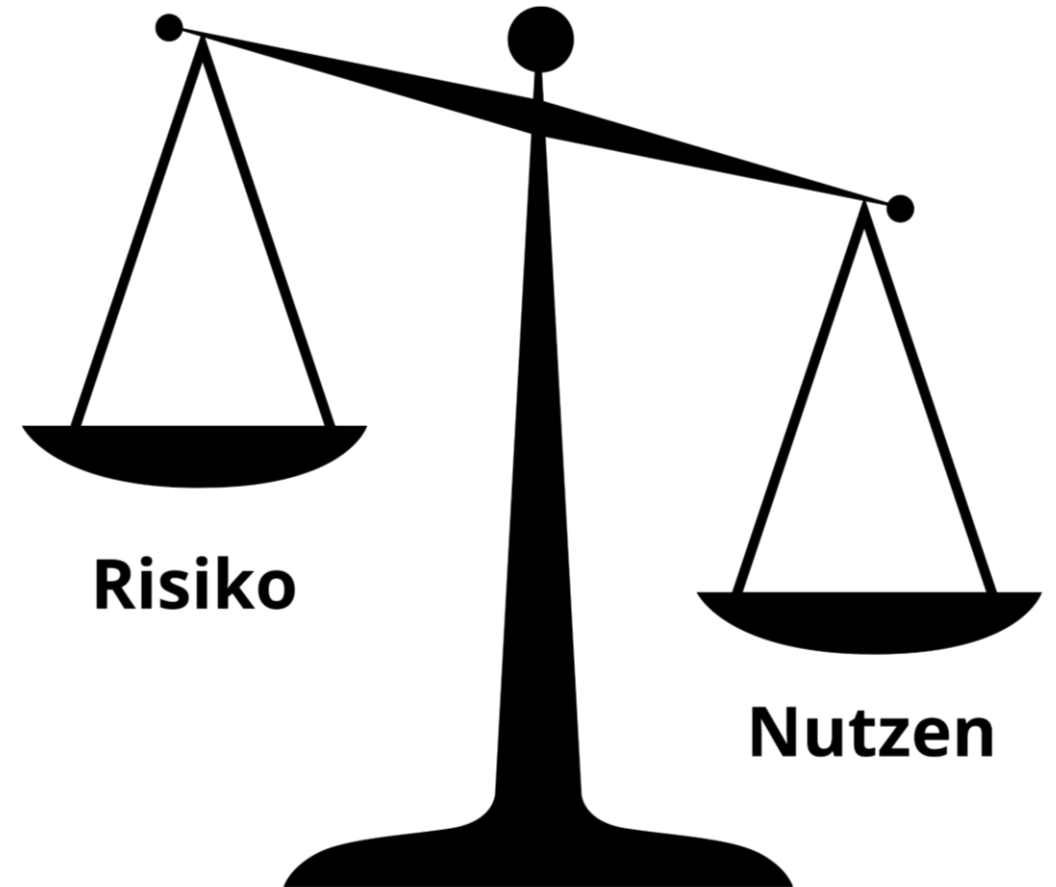


- Grundlagen und Definitionen
- Übersicht über relevante Normen zur biologischen Bewertung
- Die biologische Bewertung nach ISO 10993-1
- Materialcharakterisierung und chemische Charakterisierung
 - Analyse der eingesetzten Materialien und des Herstellungsprozesses
 - Die chemische Analyse herauslösbarer Substanzen
- Die toxikologische Charakterisierung
- Biologische Testung
- Betrachtung des Lebenszyklus eines Medizinproduktes
- Sonderfall: Partikeltoxizität
- Dokumentation

Biokompatibilität

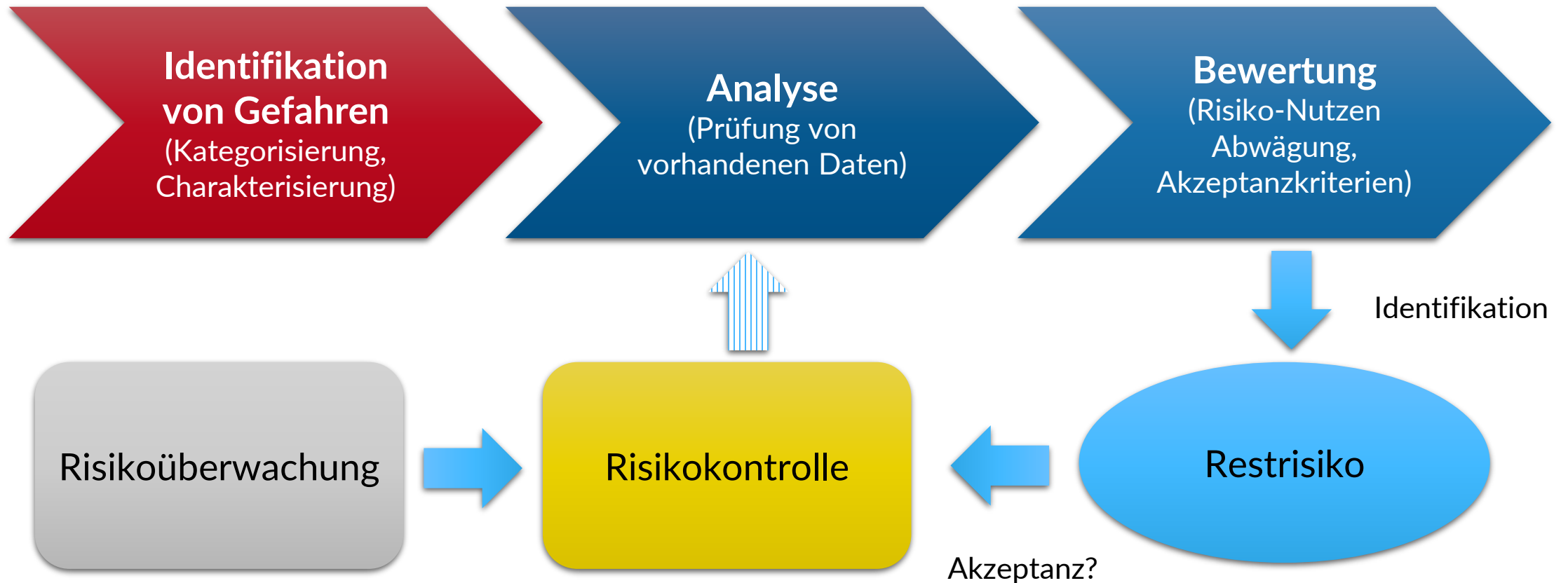
Grundlagen und Definitionen

- Marktfähigkeit nur nach Nachweis grundlegender Sicherheits- und Leistungsanforderungen gemäß MDR Anhang I Kapitel II
- Um Patient und Anwender vor gesundheitlichen Schaden zu bewahren, risikobasierte Analyse relevanter Gefahren im Risikomanagement gemäß ISO 14971 notwendig
- Der Nachweis der biologischen Sicherheit wird dem Risikomanagement untergeordnet



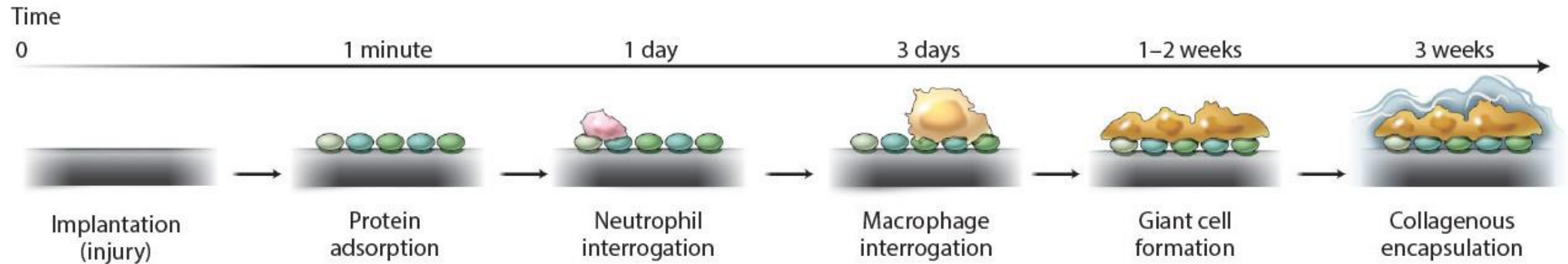
Biokompatibilität

Grundlagen und Definitionen – Risikobasierter Ansatz



Biokompatibilität Grundlagen

Körperreaktionen auf implantiertes Fremdmaterial



Aufgabe

Grundlagen und Definitionen

bioaktiv

bioinert

biotolerant



Übersicht über die Normen

Übersicht über die Normen

Die übergeordnete Norm zur Risikobewertung ist die ISO 14971, daran wurde die Terminologie für die Biologische Sicherheitsbewertung in der ISO 10993-1:2025 angepasst

Biologischer Schaden	Physische Verletzung oder Schädigung der Gesundheit von Menschen (oder Schädigung von Gütern oder der Umwelt)
Biologische Gefährdung	Potenzielle Schadensquelle
Biologische Gefährdungssituation	Umstände, unter denen Menschen (Güter oder die Umwelt) einer oder mehreren Gefährdungssituationen ausgesetzt sind.
Biologisches Risiko	Kombination aus der Wahrscheinlichkeit des Eintretens eines biologischen Schadens und der Schwere dieses biologischen Schadens
Schweregrad	Ausmaß der möglichen Auswirkungen einer Gefährdung



To Do's

- ✓ Evaluieren Sie in der Risikobewertung, was der Auslöser für eine Gefährdung sein kann und welche Abfolge von Ereignissen dadurch angestoßen wird, die dann zu einer Gefährdungssituation führen.
- ✓ Evaluieren Sie die auftretenden Schäden nach ihrem Schweregrad und der Auftretenswahrscheinlichkeit.



Übersicht über die Normen

Risikobasierter Ansatz



Erkenne das
Gefährdungsrisiko

Ergreife risikomindernde
Maßnahmen



Übersicht über die Normen

Die Untersuchung der Biokompatibilität im Kontext der Risikoanalyse:

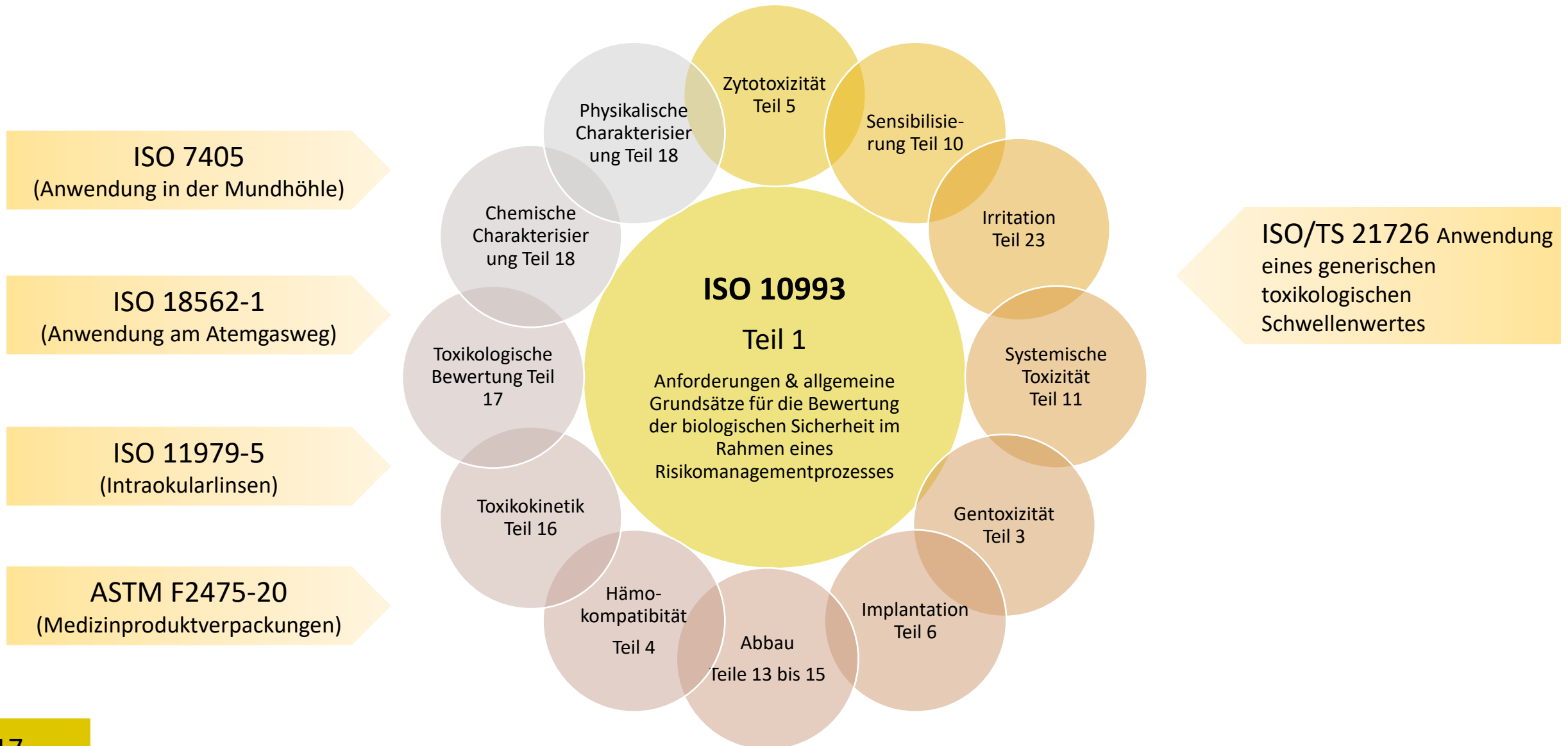
Die Gefährdung ist der Kontakt des Patienten mit Fremdmaterial und dessen herauslösbare Inhaltsstoffe.

Die Gefährdungssituation ist die Freisetzung der Inhaltsstoffe.

Die Schädigung entsteht durch die Aufnahme toxisch relevanter Mengen.

Die Prüfung der Biokompatibilität ist eine Informationsbeschaffung zur (Neu)Bewertung der Gefährdungssituation.

Übersicht über die Normen



Übersicht über die Normen

Die Normenreihe I

10993-1:2025	Biological evaluation of medical devices – Part 1: Requirements and general principles for the evaluation of biological safety within a risk management process
10993-2:2022	Biological evaluation of medical devices – Part 2: Animal welfare requirements
10993-3:2014	Biological evaluation of medical devices – Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity
10993.33:2015 (TR)	Biological evaluation of medical devices Part 33: Guidance on tests to evaluate genotoxicity Supplement to ISO 10993-3
10993-4:2017	Biological evaluation of medical devices – Part 4: Selection of tests for interactions with blood
10993-5:2009	Biological evaluation of medical devices – Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity
10993-55:2023 (TR)	Biological evaluation of medical devices – Part 55: Interlaboratory study on cytotoxicity
10993-6:2016	Biological evaluation of medical devices – Part 6: Tests for local effects after implantation
10993-7:2008/Amd 1:2019	Biological evaluation of medical devices – Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals Amendment 1: Applicability of allowable limits for neonates and infants
10993-9:2019	Biological evaluation of medical devices – Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products

Übersicht über die Normen

Die Normenreihe II

10993-10:2021	Biological evaluation of medical devices — Part 10: Tests for skin sensitization
ISO/TS 11796:2023	Biological evaluation of medical devices - Requirements for interlaboratory studies to demonstrate the applicability of validated in vitro methods to assess the skin sensitization of medical devices
10993-11:2017	Biological evaluation of medical devices — Part 11: Tests for systemic toxicity
ISO 10993-12:2021/ Amd 1:2025	Biological evaluation of medical devices — Part 12: Sample preparation and reference materials
10993-13:2010	Biological evaluation of medical devices — Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices
10993-14:2001	Biological evaluation of medical devices — Part 14: Identification and quantification of degradation products from ceramics
10993-15:2019	Biological evaluation of medical devices — Part 15: Identification and quantification of degradation products from metals and alloys
10993-16:2017	Biological evaluation of medical devices — Part 16: Toxicokinetic study design for degradation products and leachables
10993-17:2023/ Amd 1:2025	Biological evaluation of medical devices — Part 17: Toxicological risk assessment of medical device constituents (Amendment 1 under development)

Übersicht über die Normen

Die Normenreihe III

10993-18:2020 Amd 1:2022	Biological evaluation of medical devices — Part 18: Chemical characterization of materials Determination of the uncertainty factor
10993-19:2020	Biological evaluation of medical devices — Part 19: Physico-chemical, morphological and topographical characterization of materials
10993-20:2006	Biological evaluation of medical devices — Part 20: Principles and methods for immunotoxicology testing of medical devices
10993-22:2017 (TR)	Biological evaluation of medical devices — Part 22: Guidance on nanomaterials
ISO 10993-23:2021/Amd 1:2025	Biological evaluation of medical devices — Part 23: Tests for irritation
21582:2021 (TR)	Pyrogenicity – Principles and methods for pyrogen testing of medical devices
21726:2019 (TS)	Biological evaluation of medical devices — Application of the threshold of toxicological concern (TTC) for assessing biocompatibility of medical device constituents
37137:2021 (TS)	Biological evaluation of absorbable medical devices — Part 1: General requirements

Übersicht über die Normen

Anwendbarkeit der Normen

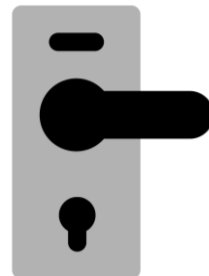
Die Normenreihe ISO 10993 gilt für Medizinprodukte

- von denen erwartet wird, dass sie direkten oder indirekten Kontakt mit dem Körper des Patienten haben,

- die mit dem Anwender in Kontakt kommen, wenn die Produkte zum Schutz des Anwenders bestimmt sind,

- Die durch die Anwenderoberfläche Kontakt zur Haut des Anwenders haben, wenn die Materialien nicht typisch sind für Kontaktflächen

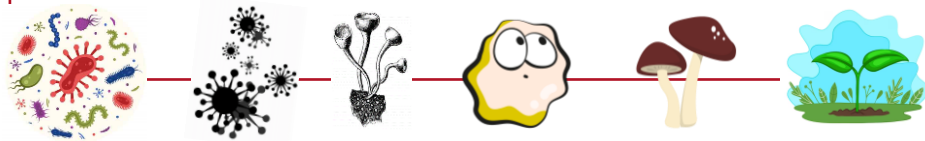
- über den gesamten Lebenszyklus von der Entwicklung bis zur Entsorgung



Übersicht über die Normen

Die Normenreihe gilt nicht für

- Bakterien, Hefen, Pilze, Viren, Prionen und andere Erreger

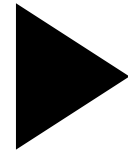


ISO 22442
ISO DIS 21762

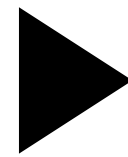
(Materialien tierischen / humanen Ursprungs)

Qualitätsleitfäden der ICH

- Umwelteffekte durch die Entsorgung des Medizinprodukts



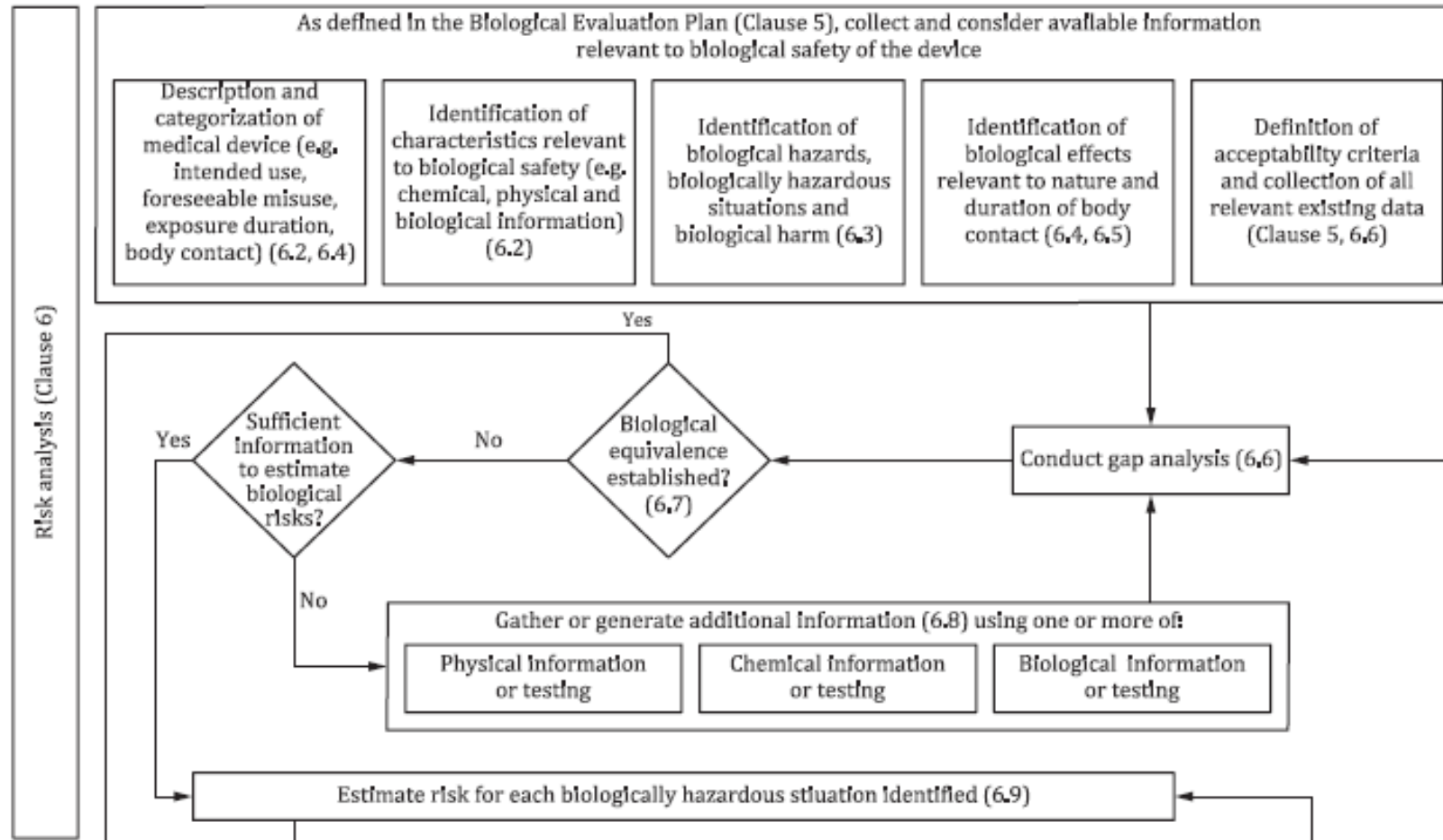
Quiz



**Die biologische
Bewertung nach
ISO 10993-1**

Die biologische Bewertung (ISO 10993-1:2025)

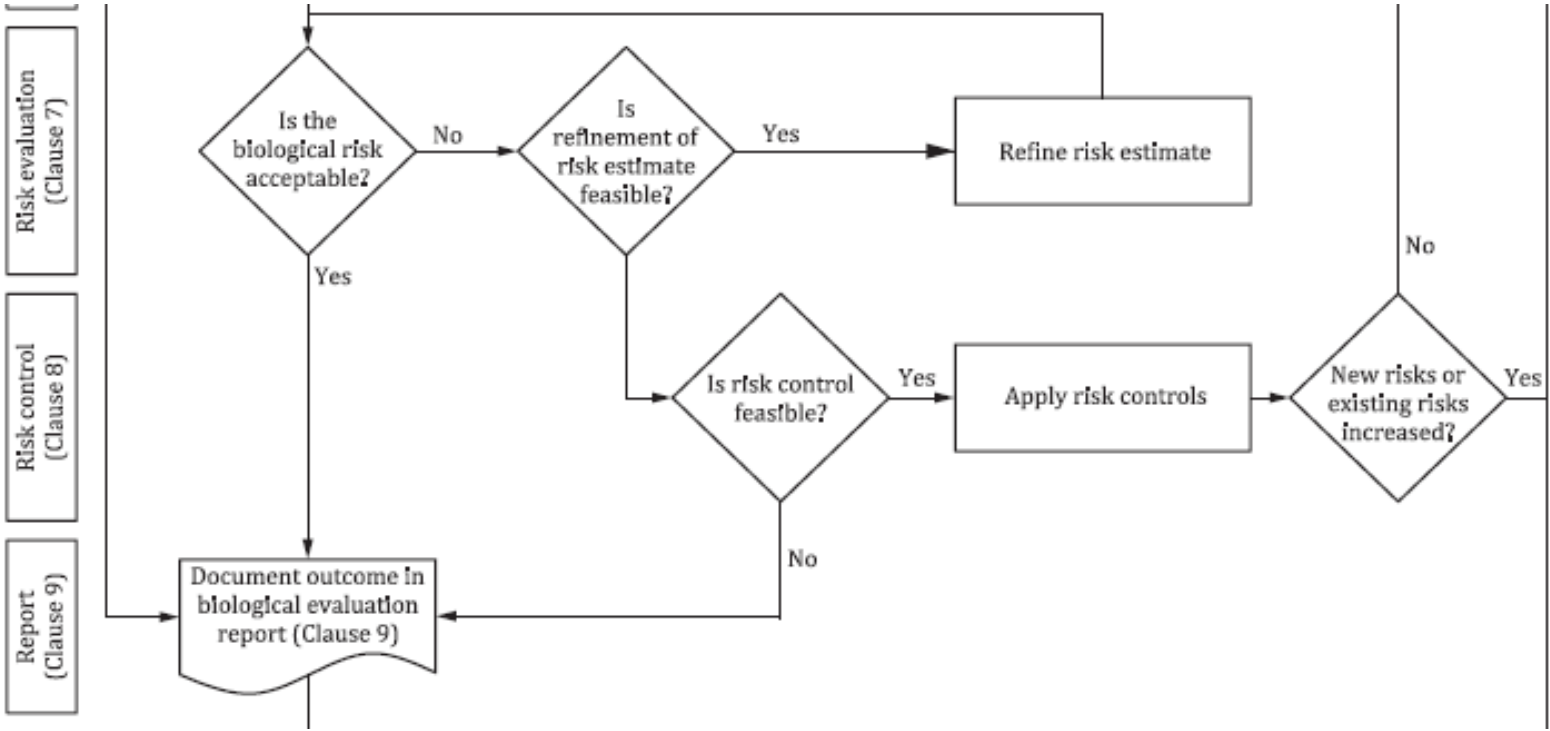
Risikoanalyse



Auszug aus ISO 10993-1:2025

Die biologische Bewertung (ISO 10993-1:2025)

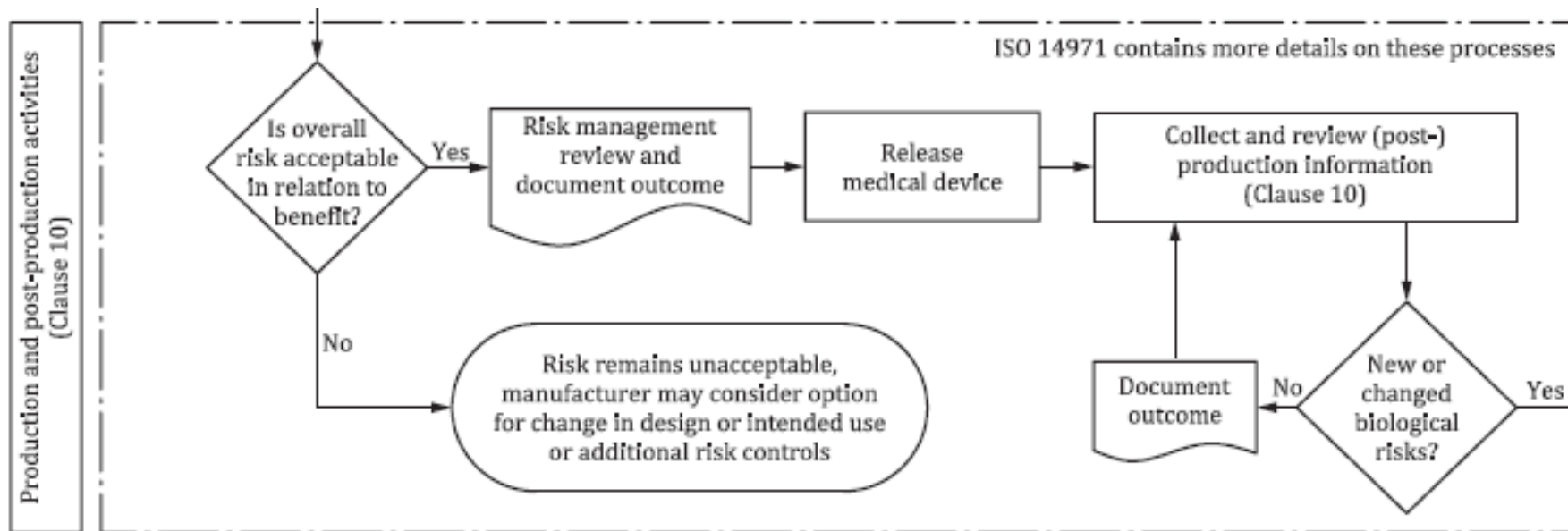
Risikobewertung, Risikokontrolle & Bericht



Auszug aus ISO 10993-1:2025

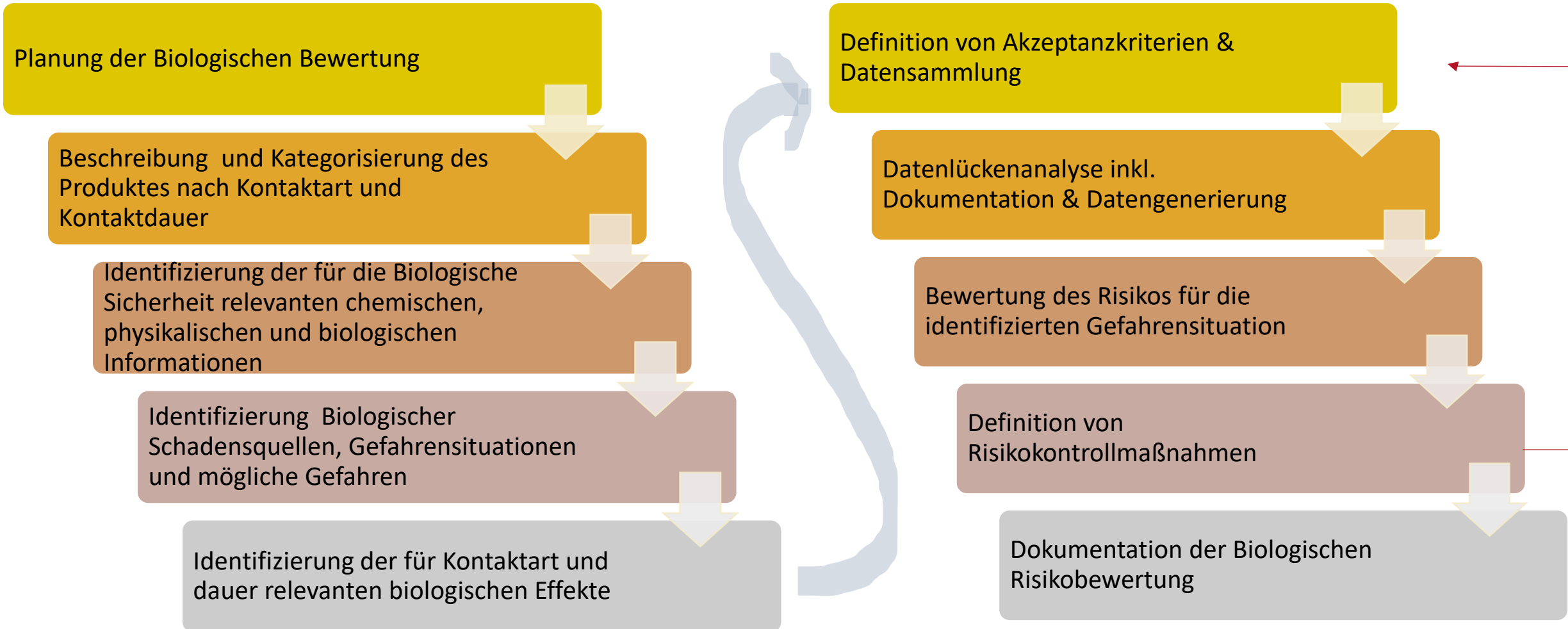
Die biologische Bewertung (ISO 10993-1:2025)

Produktion und Nachproduktionsaktivitäten



Auszug aus ISO 10993-1:2025

Einzelne Schritte bei der biologischen Risikobewertung



Die biologische Bewertung nach ISO 18562-1

Was ist anders

Kategorisierung des Produktes nach Kontaktart und Kontaktdauer

(Ermittlung relevanter Endpunkte, evtl. Identifizierung von Referenzprodukten)

Materialcharakterisierung / chemische und physikalische Analyse

(gefolgt von toxikologischer Bewertung)

Biologische Testung *in vitro* nur für Kondensat

(z.B. Zytotoxizität, Gentoxizität oder Irritation)

Biologische Testung *in vivo* nur für Kondensat

(z.B. Sensibilisierung or irritation)

Fokus liegt auf Analytik (VOC, Partikel, Substanzen im Kondensat) und toxikologische Charakterisierung



Die Biologische Bewertung

Risikoanalyse – Berücksichtigung Produkteigenschaften

Der definierte
bestimmungsgemäße Gebrauch,

Der vorhersehbare und
begründbare Missbrauch

Die Beschreibung des
Medizinproduktes

sind Startpunkt jeder biologischen
Beurteilung

- **Intended use:** Art des Kontaktes, Ort des Kontaktes, Dauer des Kontaktes
- **Funktion:** Wirkung auf den Körper und andere Wechselwirkungen/Interaktionen, Abgabe von Wirkstoffen
- **Design:** Materialien, Oberflächenbeschaffenheiten, Geometrien, Dimensionierung



Die Biologische Bewertung

Risikoanalyse – Berücksichtigung der Biologischen Gefahren

Die Identifizierung von Merkmalen im Zusammenhang mit der biologischen Sicherheit

Die Identifizierung biologischer Gefahren, biologischer Gefährdungssituationen und potenzieller biologischer Schäden

Die Identifizierung der biologischen Effekte relevant für Kontaktart und Kontaktdauer

Die Definition von Akzeptanzkriterien sind die nächsten Schritte jeder biologischen Beurteilung

- **Design:** Materialien, Inhaltsstoffe, Bestandteile
- **Herstellungsprozess:** Hilfsstoffe in der Fertigung, Teilprozesse die zum Eintrag von Substanzen oder Partikeln führen,
- **Lebenszyklus:** Materialveränderungen durch den Prozess, Rückstände durch den Prozess (inkl. Sterilisation und Verpackung)



Die Biologische Bewertung

Risikoanalyse – Berücksichtigung aller Daten

Die Sammlung aller relevanten vorhandenen Daten

Die Datenlückenanalyse

Die Bioäquivalenzbetrachtung

Die Generierung von Daten zum Füllen der Lücken

Sind die letzten Schritte vor der

Abschätzung des Risikos für jede biologischer Gefährdungssituationen

- Daten von Vorgängerprodukten, Mitbewerberprodukten, aus der Entwicklung.,
- Chemische Daten, physikalische Daten, biologische Daten
- Daten aus der Literatur, klinische Studien, Marktbeobachtung



Die biologische Bewertung

Kategorisierung anhand Kontaktart und -dauer

Der Umfang einer möglichen Reaktion durch adverse Effekte beruht auf

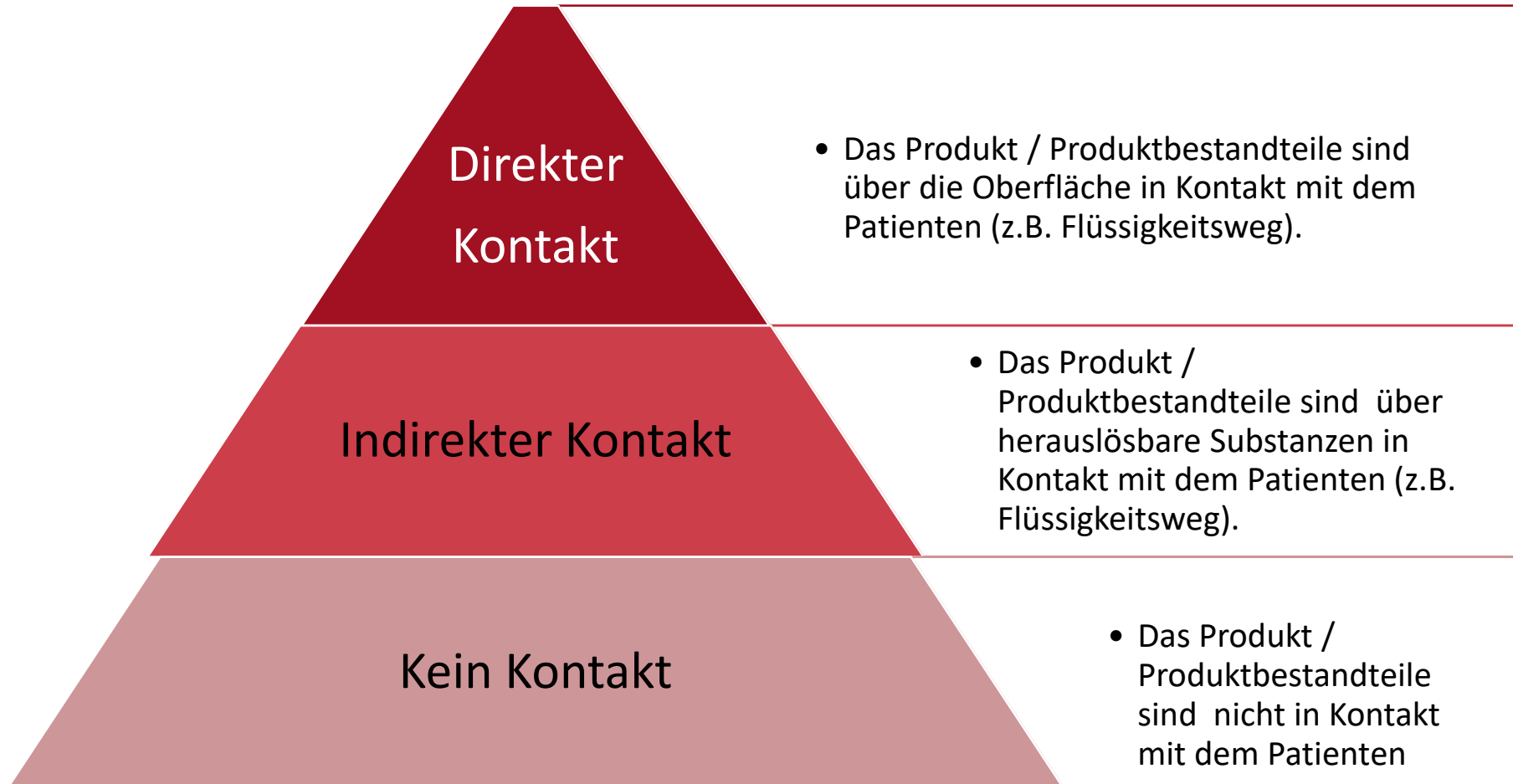
- dem Kontakt**ort** des Medizinproduktes im Körper
 - der Kontakt**dauer** des Medizinproduktes im Körper
 - der Kontaktart (direkt, indirekt)
 - den Eigenschaften des Medizinproduktes (bzw. dessen Material)
 - der Physis des Wirts (z. B. Spezies, Geschlecht, Gesundheit)
- } Kategorie nach
ISO 10993-1



Empfindliche Patientengruppen müssen in die Risikoanalyse integriert werden

Die biologische Bewertung

Kategorisierung anhand Kontaktart



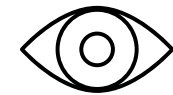
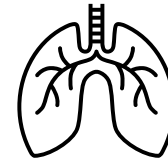
Die biologische Bewertung

Kategorisierung anhand Kontaktort

Gewebekontakt
Intakte Haut
Intakte Schleimhaut
Verletzte/geschädigte Haut Verletzte/geschädigte Schleimhaut, inneres Gewebe außer zirkulierendem Blut
Zirkulierendes Blut



Für spezielle Gewebe wie die Atemwege, Auge, Zähne und neuronales Gewebe müssen weitere biologische Effekte betrachtet werden, die teils in spezifischen Normen festgelegt werden.



Der unsachgemäße Gebrauch muss berücksichtigt werden.

Die Biologische Bewertung

Kategorisierung anhand Kontaktdauer

Produkte mit sehr kurzem Kontakt:

Sehr kurzer Kontakt

→ keine Durchführung von Prüfungen notwendig, aber: kumulierter Kontakt muss berücksichtigt werden und Beschichtungen oder Rückstände die länger auf der Körperfläche verbleiben, können eine detailliertere Bewertung erfordern

Produkte mit Kurzzeitkontakt

< 24 h Kontakt

→ Biologische Effekte wie Zytotoxizität, Irritation, Sensibilisierung oder auch akute Toxizität bei invasiven Produkten müssen betrachtet werden

Produkte mit wiederholtem oder Langzeitkontakt

< 30d verlängerter Kontakt
> 30d Langzeitkontakt

→ Kumulative Effekte
→ Effekte durch die Lebensdauer des Produktes
→ Effekte durch die Produktbeschaffenheit müssen berücksichtigt werden



Bei Einordnung in mehreren Kategorien muss die strengste Kategorie (= höchste Risikoklasse = am stärksten reguliert) angewandt werden

Die Biologische Bewertung

Kategorisierung anhand Kontaktdauer

Produkte mit täglichem Kontakt:

Die Gesamtexposition wird anhand der Anzahl an Kalendertage bemessen

- Kumulative Effekte
- Effekte durch die Lebensdauer des Produktes
- Effekte durch die Produktbeschaffenheit müssen berücksichtigt werden

Produkte mit unterbrochenem Kontakt

Die Gesamtexposition wird anhand der Summe der Kontakttage bemessen

- Kumulative Effekte
- Effekte durch die Lebensdauer des Produktes
- Effekte durch die Produktbeschaffenheit müssen berücksichtigt werden



Aus dem bisherigen Kurzzeitkontakt ergibt sich bei Berücksichtigung der Kontakte pro Kalendertag eine Verschiebung in Richtung des verlängerten oder sogar Langzeitkontakts



Bei Bestandsprodukten muss geprüft werden, ob weitere biologische Effekte betrachtet werden müssen

Die Biologische Bewertung Risikoanalyse – Kontaktdauer 10993 vs. MDR

Kategorien der Kontaktdauer

ISO 10993-1:2025	(EU) 2017/745
Very brief contact devices: less than one minute	'Transient' means normally intended for continuous use for less than 60 minutes .
Limited exposure (A) – medical devices whose cumulative sum of single, multiple or repeated duration of contact is up to 24 h .	'Short term' means normally intended for continuous use for between 60 minutes and 30 days .
Prolonged exposure (B) – medical devices whose cumulative sum of single, multiple or repeated contact time is likely to exceed 24 h but not exceed 30 d .	
Long-term exposure (C) – medical devices whose cumulative sum of single, multiple or repeated contact time exceeds 30 d .	'Long term' means normally intended for continuous use for more than 30 days .

Die Biologische Bewertung

Effekte für die biologische Beurteilung

Table 1 — Biological effects for medical devices in contact with intact skin

Duration	Biological effect ^{a b c}							
	Cytotoxicity (6.5.2)	Sensitization (6.5.3)	Irritation (6.5.4)	Systemic toxicity (6.5.5) ^d	Local effects after tissue contact (6.5.6)	Genotoxicity (6.5.7)	Carcinogenicity (6.5.8)	Haemocompatibility (6.5.9)
A - limited (≤24 h)	E	E	E					
B - prolonged (24h to 30 d)	E	E	E					
C - long-term (>30 d)	E	E	E					

Table 3 — Biological effects for medical devices in contact with either breached or compromised surfaces (skin or mucosal membranes) or internal tissues other than circulating blood

Duration	Biological effect ^{a b c}							
	Cytotoxicity (6.5.2)	Sensitization (6.5.3)	Irritation (6.5.4)	Systemic toxicity (6.5.5) ^e	Local effects after tissue contact (6.5.6) ^d	Genotoxicity (6.5.7)	Carcinogenicity (6.5.8)	Haemocompatibility (6.5.9)
A - limited (≤24 h)	E	E	E	E				
B - prolonged (24 h to 30 d)	E	E	E	E	E	E		
C - long-term (>30 d)	E	E	E	E	E	E	E	

Table 2 — Biological effects for medical devices in contact with intact mucosal membranes

Duration	Biological effect ^{a b c}							
	Cytotoxicity (6.5.2)	Sensitization (6.5.3)	Irritation (6.5.4)	Systemic toxicity (6.5.5) ^e	Local effects after tissue contact (6.5.6) ^d	Genotoxicity (6.5.7)	Carcinogenicity (6.5.8)	Haemocompatibility (6.5.9)
A - limited (≤24 h)	E	E	E					
B - prolonged (24 h to 30 d)	E	E	E	E	E	E		
C - long-term (>30 d)	E	E	E	E	E	E	E	

Table 4 — Biological effects for medical devices in contact with circulating blood

Duration	Biological effect ^{a b c}							
	Cytotoxicity (6.5.2)	Sensitization (6.5.3)	Irritation (6.5.4)	Systemic toxicity (6.5.5) ^f	Local effects after tissue contact (6.5.6)	Genotoxicity (6.5.7)	Carcinogenicity (6.5.8)	Haemocompatibility (6.5.9)
A - limited (≤24 h)	E	E	E	E		E ^e		E
B - prolonged (24 h to 30 d)	E	E	E	E	E ^d	E		E
C - long-term (>30 d)	E	E	E	E	E ^d	E	E	E

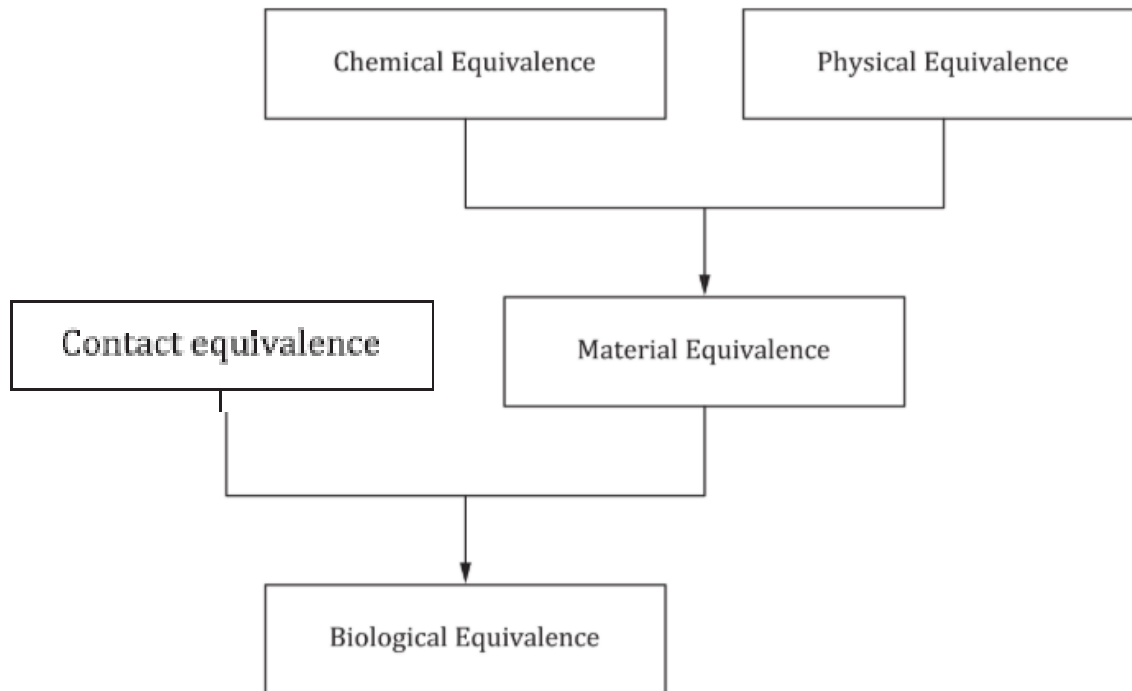


Andere biologische Wirkungen und Faktoren müssen je nach spezifischem Material, Medizinprodukt und/oder klinischer Verwendung berücksichtigt werden

Die Biologische Bewertung

Biologische Äquivalenz

Figure C.1 – Biological equivalence relationship map



– Körperkontakt;

– Zusammensetzung;

– physikalische und mechanische Eigenschaften

– Herstellungsprozess

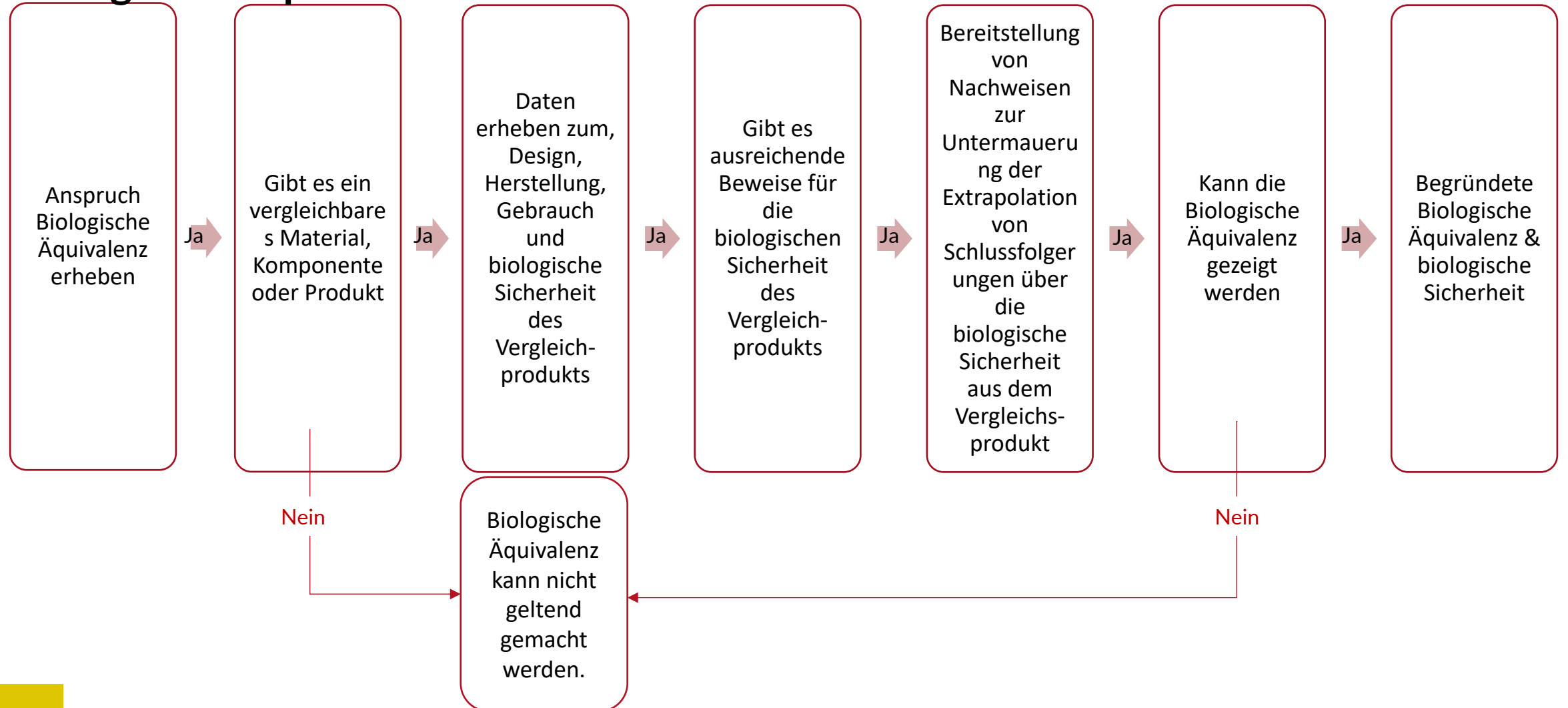
– Klinische Anwendung



Eine ausreichende Ähnlichkeit liegt vor, wenn etwaige Unterschiede keine neuen oder erhöhten biologischen Risiken mit sich bringen.

Die Biologische Bewertung

Biologische Äquivalenz



Die Biologische Bewertung

Eigenschaften einer Medizinproduktfamilie



von derselben Organisation oder für dieselbe Organisation hergestellt wurden



dieselbe grundlegende Konstruktion,



dieselben Materialien,



denselben Herstellungsprozess



dieselben Leistungsmerkmale in Bezug auf Sicherheit, Verwendungszweck und Funktion aufweisen.



Eine ausreichende Ähnlichkeit reicht nicht aus;
meist nur Unterschiede in Größe, Geometrie, und Topografie.
Erlaubt die Definition eines repräsentativen / Worst Case Produktes!

Die Biologische Bewertung Beispiele

Biologische Untersuchungen von MP verschiedener Kategorien
(und. MDR-Klassen)

Wundpflaster

Cytotoxicity (6.5.2)

Sensitization (6.5.3)

Irritation (6.5.4)

Systemic toxicity (6.5.5)^e

Local effects after tissue contact (6.5.6)^d

Genotoxicity (6.5.7)

- Äquivalenznachweis möglich?
- Zytotoxizität des Klebers?



Die Biologische Bewertung

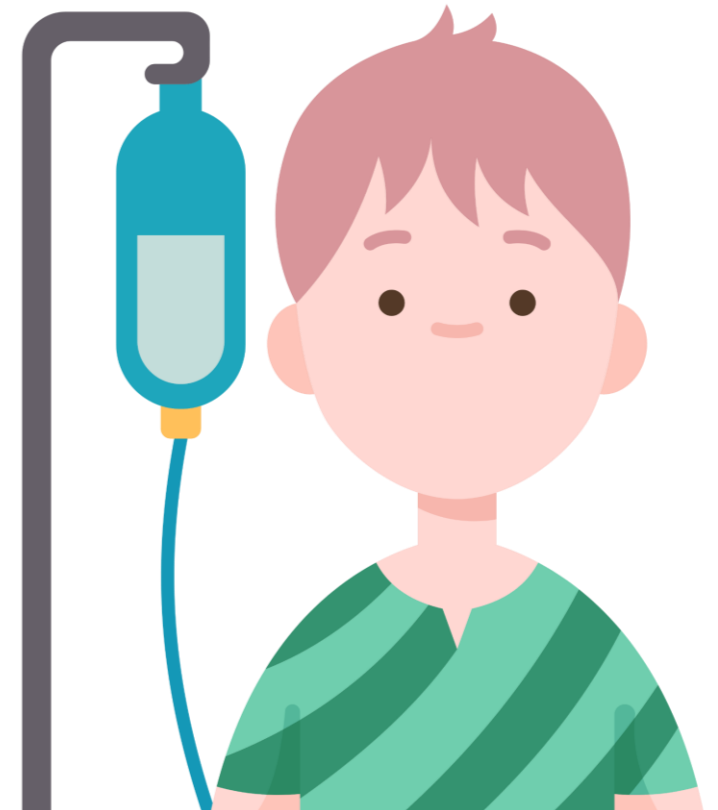
Beispiele

Biologische Untersuchungen von MP verschiedener Kategorien
(und. MDR-Klassen)

Infusionsbeutel

Cytotoxicity (6.5.2)	Sensitization (6.5.3)	Irritation (6.5.4)	Systemic toxicity (6.5.5)	Genotoxicity (6.5.7)	Haemocompatibility (6.5.9)
----------------------	-----------------------	--------------------	---------------------------	----------------------	----------------------------

- Äquivalenznachweis möglich?
- Auslassen systemischer Toxizität möglich?



Die Biologische Bewertung Beispiele

Biologische Untersuchungen von MP verschiedener Kategorien
(und. MDR-Klassen)



Knochnagel

Cytotoxicity (6.5.2)	Sensitization (6.5.3)	Irritation (6.5.4)	Systemic toxicity (6.5.5) ^e	Local effects after tissue contact (6.5.6) ^d	Genotoxicity (6.5.7)	Carcinogenicity (6.5.8)
----------------------	-----------------------	--------------------	----------------------------------------	---------------------------------------------------------	----------------------	-------------------------

- Degradation in Form von Korrosion testen
- Studie zur systemischen Toxizität zusammenfassen
- Äquivalenzbetrachtung zu Vergleichsprodukten möglich?

To Do's

- ✓ Setzen Sie sich mit der klinischen Nutzung des Medizinproduktes auseinander
- ✓ Bestimmen Sie die Kontaktart und Kontaktdauer ihres Produktes nach Maßgabe der ISO 10993-1
- ✓ Ermitteln Sie die für Ihr Produkt relevanten physikalisch/chemischen und biologischen Endpunkte





**Physikalische und
chemische
Charakterisierung**

Physikalische und chemische Charakterisierung

Risikoanalyse - Materialcharakterisierung

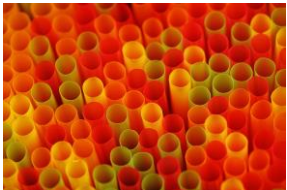
- Identifikation von Substanzen/Materialien, die während der Herstellung verwendet werden (z. B. Gleitmittel, Prozesshilfsmittel, Katalysatoren, **Farben**), Zwischenprodukte und Abbauprodukte
- Materialäquivalenzbetrachtung: bei ausreichender Datenlage, wenn die sichere Nutzung aufgrund klinischer Historie der Materialzusammensetzung bewiesen werden kann.
- Referenzprodukte müssen geprüft werden auf vergleichbare/r
 - Formgebung und Komposition
 - Gewebekontakt und Kontaktdauer
 - Klinische Anwendung
 - Herstellungsprozess
 - Sterilisationsprozess
- Bei Datenlücken chemische Analyse notwendig

Physikalische und chemische Charakterisierung

Definitionen

Material

- synthetische oder natürliche Polymere
- Metalle oder Legierungen,
- Keramiken
- Verbundwerkstoffe
- nicht lebensfähig gemachter Gewebe,
- oder ein Teil davon



Physikalische und chemische Informationen

Kenntnisse über ein fertiges Medizinprodukt oder Material, einschließlich der geometrischen, chemischen und physikalischen Eigenschaften und der Identität des Lieferanten eines Materials oder einer Komponente

chemische Charakterisierung

Prozess der Gewinnung chemischer Informationen, entweder durch

- Informationssammlung oder durch
- Informationsgenerierung, beispielsweise durch Literaturrecherche oder chemische Tests.

Physikalische und chemische Charakterisierung

ISO 10993-18

Auszug aus
10993-18:2021

Prozess der Beschaffung von chemischen Informationen über ein Medizinprodukt, die für dessen biologische Beurteilung und jegliche Bewertung des toxikologischen Risikos maßgeblich sind. Die chemische Charakterisierung eines Medizinprodukts, seiner Komponenten oder seiner Herstellungswerkstoffe umfasst mehrere Prozesse, einschließlich Informationserfassung und Prüfungen mit dem Ziel:

- a) die chemische Zusammensetzung des Medizinprodukts und seine Konfiguration zu ermitteln;
- b) die zum Medizinprodukt gehörigen extrahierbaren Substanzen und/oder herauslösbaren Substanzen zu identifizieren und zu quantifizieren.



Für einen Hersteller ist es unumgänglich, die Inhaltsstoffe seines Produktes zu kennen. Die Charakterisierung ist die Basis der Bewertung.

Physikalische und chemische Charakterisierung

Prüfungen im Rahmen der 10993-18

- Identifizierung von extrahierbaren/ herauslösbaren Substanzen mit instrumenteller, chemischer Analytik (z. B. ICP, GC/MS)
- Datenanalyse (vorhandene Informationen, Datenblätter, Lieferanteninformationen)
- Worst-Case Szenarien

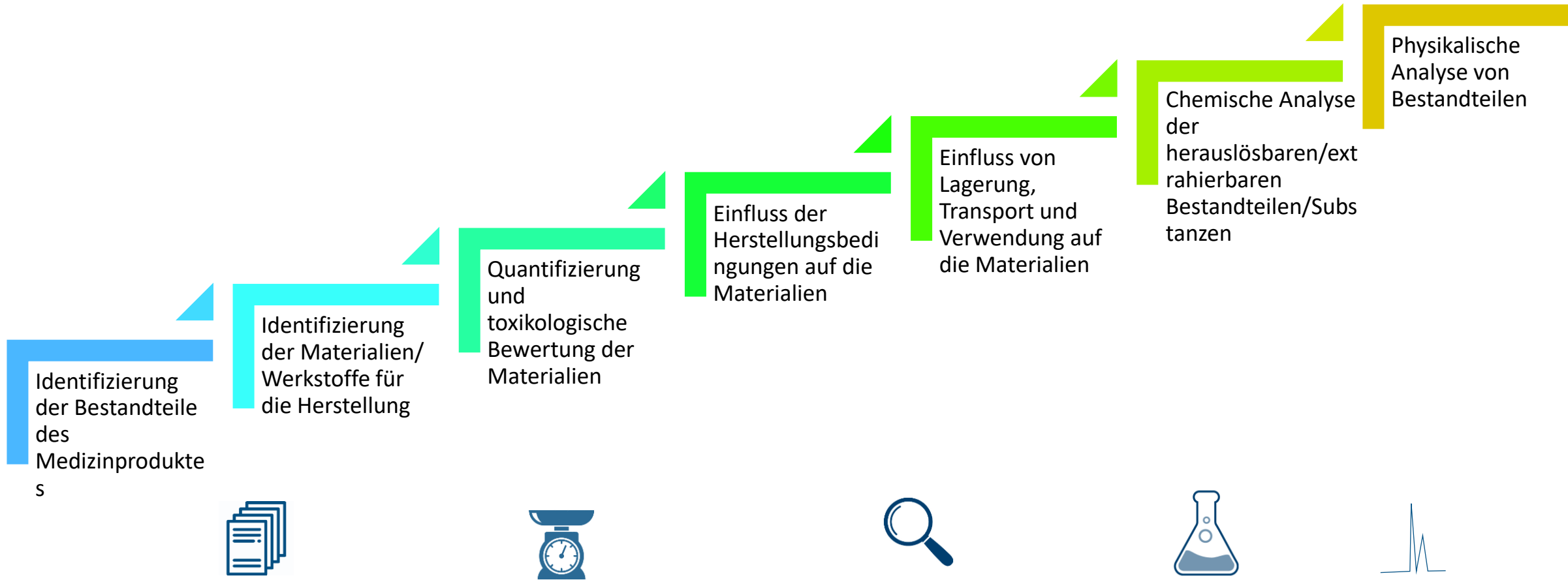


Prüfungen im Rahmen der 10993-19

- Identifizierung von Oberflächeneigenschaften (z. B. Porosität, Topographie)
- Datenanalyse (vorhandene Informationen, Datenblätter, Lieferanteninformationen)

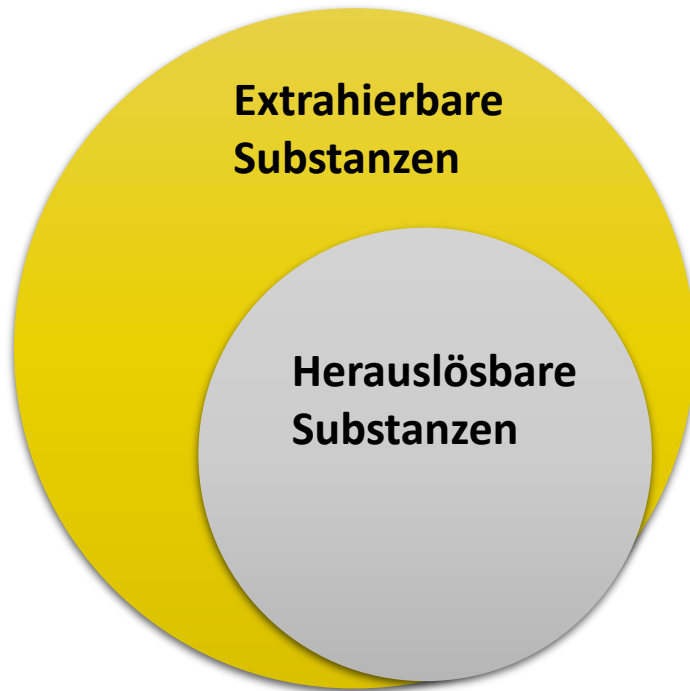
Physikalische und Chemische Charakterisierung

Umfang der chemischen Charakterisierung



Chemische Charakterisierung

Begriffe der chemischen Charakterisierung



Extractables:

Identifizierung der möglichen extrahierbaren Substanzen unter Laborbedingungen

- Intensive Extraktionen
- Erschöpfende Extraktionen

Leachables:

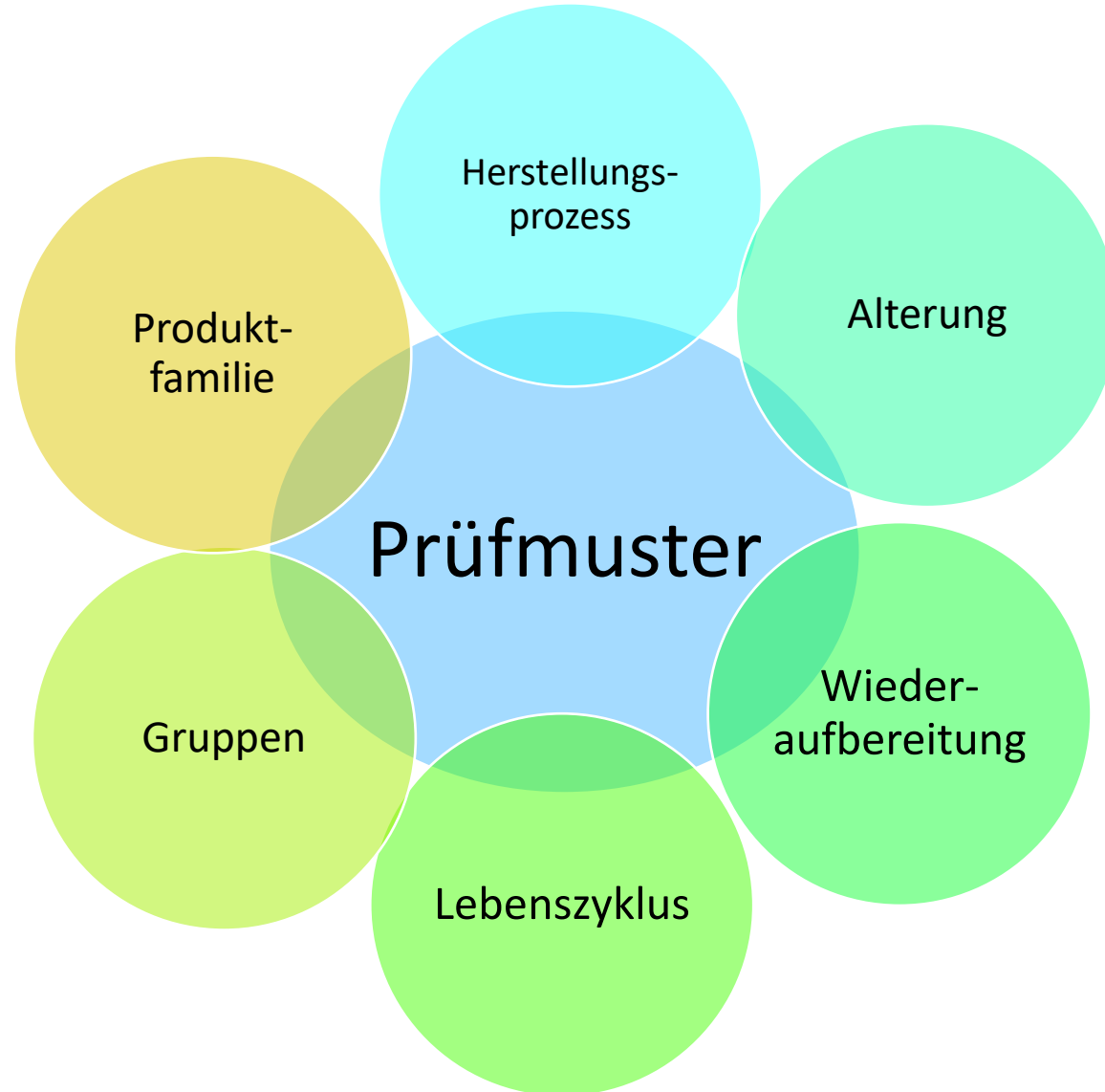
Messung der tatsächlichen Menge an herauslösbaren Verbindungen unter Berücksichtigung der Kontaktzeit

- Extraktion bei simulierten Anwendungsbedingungen



- Bestimmung der Verbindungen und ihrer Mengen
- Bewertung der Auswirkungen auf die Sicherheit des Produktes

Chemische Charakterisierung - Prüfmuster



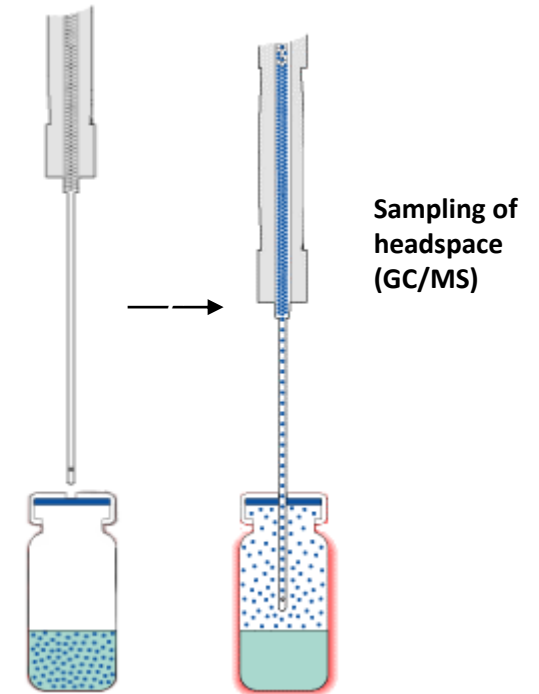
Chemische Charakterisierung

Methoden zur Analytik

Instrumentelle Analytik:

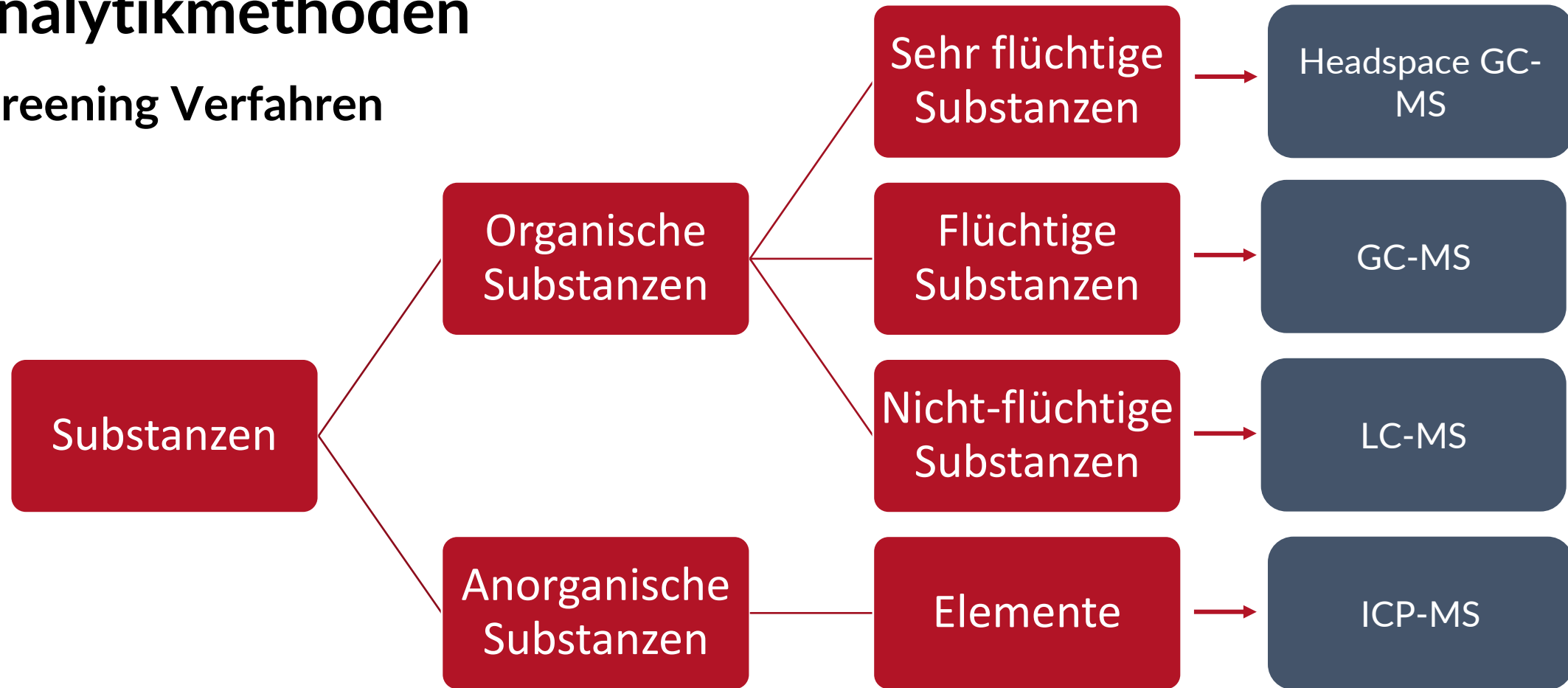
Kurzübersicht über Methoden und typische Einsatzmöglichkeiten zur qualitativen und quantitativen Bestimmung

Methoden	Einsatzmöglichkeit
GC-MS	Organische, niedermolekulare, flüchtige Verbindungen, Extrakte, Restgase
LC-MS	Flüssigkeiten, gelöste, organische Verbindungen, Extrakte
ICP-MS	Anorganische Salze und lösliche Verbindungen
FTIR	Organische Verbindungen und Polymere
IR-ATR	Feststoffe und Oberflächen (Nichtmetalle)
PCR	Identifikation Polymercharakteristika
NMR	Strukturaufklärung organischer Moleküle nach Isolation
EDX	Elementbestimmung/-verteilung der Oberfläche
XPS	Elementbestimmung/-verteilung auf Oberfläche



Analytikmethoden

Screening Verfahren



Auswahl der Analytikverfahren für organische Komponenten nach Flüchtigkeit der Substanzen
Die Flüchtigkeit ist ein Maß für den temperaturabhängigen Übertritt in die Gasphase

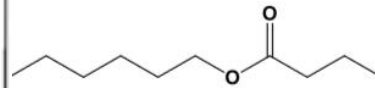
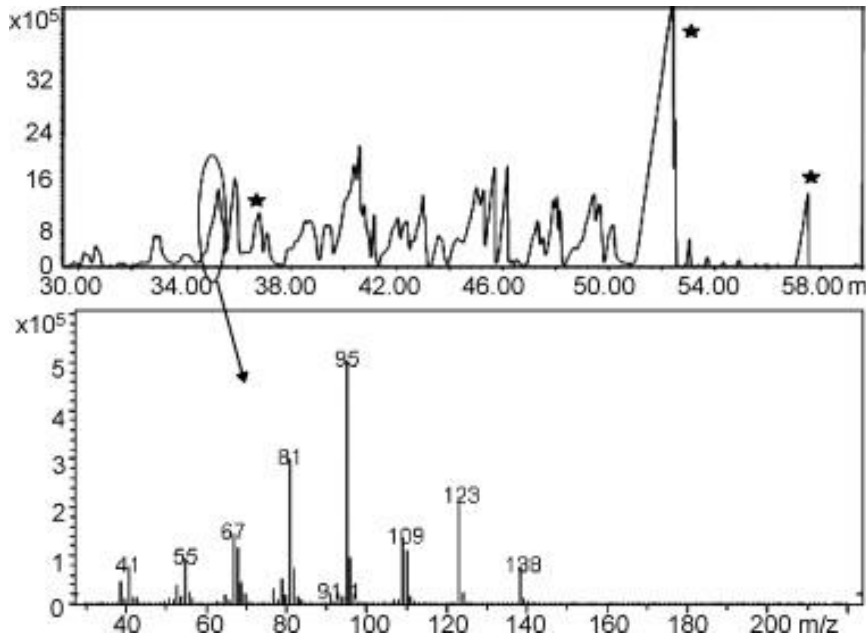
Chemische Charakterisierung

Prinzip der Methode

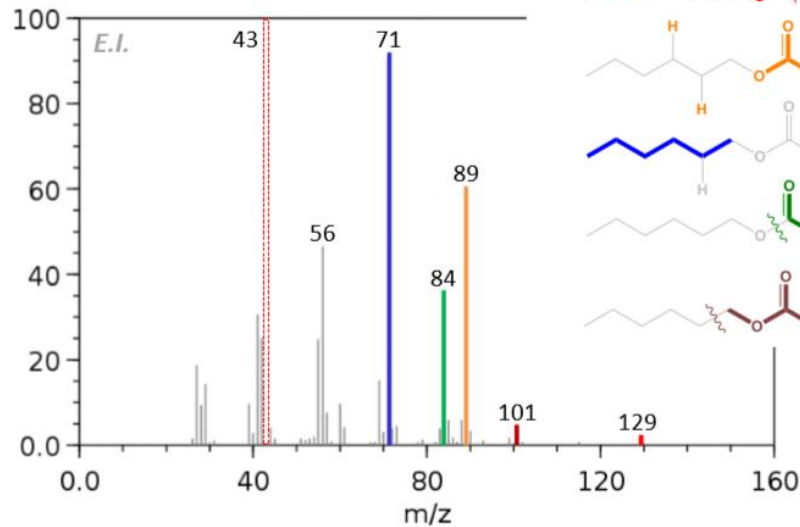
LC-MS / GC-MS

Masse-Signale sind charakteristisch für den Molekülaufbau. Aus den Fragmenten lässt sich auf Verbindung schließen.

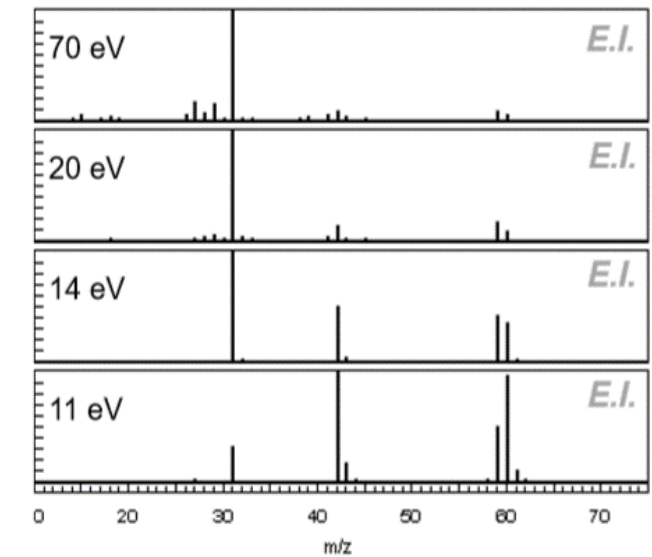
Effekt der Ionisationsenergie auf die Fragmentierung:



Butansäurehexylester
(C₁₀H₂₀O₂, 172,26 g/mol)



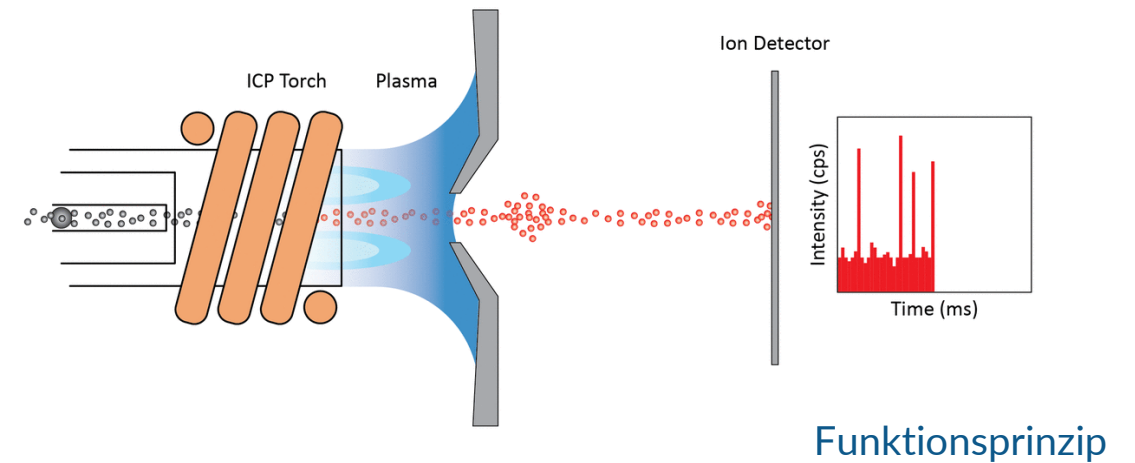
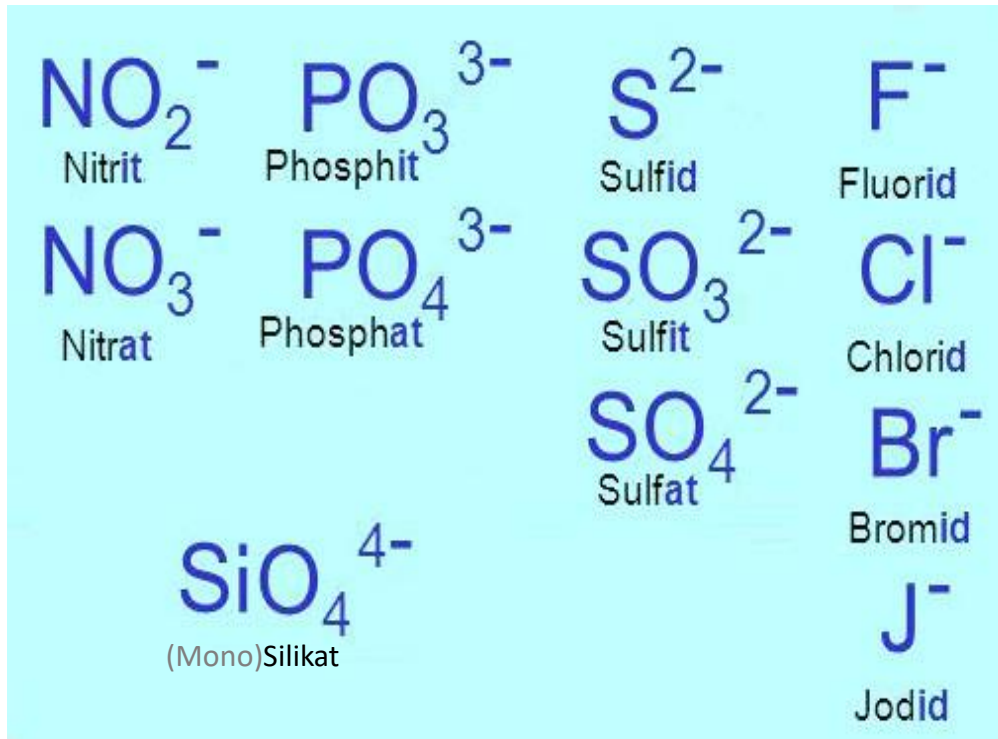
1-propanol (C₃H₈O, M = 60)



Chemische Charakterisierung

ICP-MS

Typische bzw. häufigste Anionen im Wässrigen



Chemische Charakterisierung

Erforderliche Empfindlichkeit ICP/MS

Grenzwerte für anorganische Komponenten (Kationen)

Für Implantate kann der parenterale PDE, für andere Kontaktformen der orale PDE verwendet werden.

$$\text{LOQ}_{\text{req}} = \frac{\text{PDE}}{\alpha}$$

(required LOQ) Oberfläche des MP

Table A.2.1: Permitted Daily Exposures for Elemental Impurities¹

Element	Class ²	Oral PDE µg/day	Parenteral PDE, µg/day	Inhalation PDE, µg/day
Cd	1	5	2	3
Pb	1	5	5	5
As	1	15	15	2
Hg	1	30	3	1
Co	2A	50	5	3
V	2A	100	10	1
Ni	2A	200	20	5
Tl	2B	8	8	8
Au	2B	100	100	1
Pd	2B	100	10	1
Ir	2B	100	10	1
Os	2B	100	10	1
Rh	2B	100	10	1
Ru	2B	100	10	1
Se	2B	150	80	130
Ag	2B	150	10	7
Pt	2B	100	10	1
Li	3	550	250	25
Sb	3	1200	90	20
Ba	3	1400	700	300
Mo	3	3000	1500	10
Cu	3	3000	300	30
Sn	3	6000	600	60
Cr	3	11000	1100	3

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/implementation-strategy-ich-q3d-guideline_en.pdf

Chemische Charakterisierung

Schwierigkeiten bei der Extraktion

Auszüge aus 10993-18: 2019

D.1 General

... the material's chemical properties might also need to be considered when selecting extraction vehicles, for example, to avoid or enhance (e.g., in dissolution studies) solubilisation of the base material.

... However, for extractables and leachables studies, avoid using extraction solvents that can cause significant swelling and/or compromise the integrity of the test article.

5.6 Estimate the chemical release; perform extraction study

...care must be taken to limit the extent of overestimation, as overly aggressive extractions conditions can lead to an altered extractables profile.

Chemische Charakterisierung

Extraktion

ISO 10993-18

D.1 General

... Although choice of extraction vehicles will depend on the specific extraction objectives, it is generally appropriate for long term implants that a minimum of two extraction solvents of differing polarity be employed;....

Use of ISO 10993-1
Guidance for Industry and
Food and Drug Administration
Staff (2023)

VII. Chemical Assessment

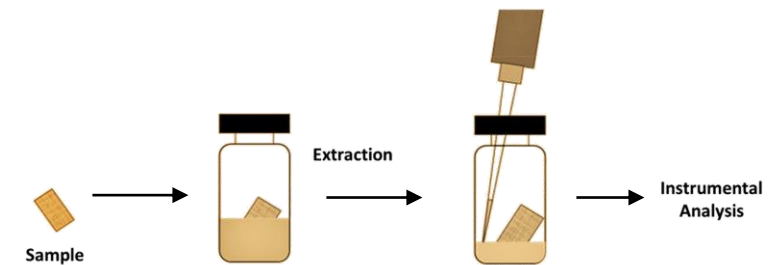
... If information on identity and quantity of component chemicals cannot be obtained (e.g., from a material supplier), chemical characterization of device extracts generated using polar (e.g., water, physiological 0.9% saline), semi-polar (e.g., isopropyl alcohol, ethyl alcohol, alcohol/water) and non-polar (e.g., hexane) solvents may be sufficient to support the biocompatibility evaluation of the device. Choice of solvents will depend on device materials and should be justified.

Chemische Charakterisierung

Kurzvorstellung ISO 10993-12

Part 12: Probenvorbereitung und Referenzmaterialien

- Enthält Spezifikationen und Anweisungen zu:
 - Referenzmaterialien
 - Prüfmustern
 - Auswahl repräsentativer Teile von Medizinprodukten für die Testung
 - Extraktionen (Bedingungen, Verfahren, Gefäße)
- Die Norm unterscheidet nach Extraktionsbedingungen
 - Extraktion zur simulierten Anwendung, **simulated use**
 - intensive Extraktion, **exaggerated**
 - erschöpfende Extraktion, **exhaustive**
- Für dauerhafte Implantate sind Extraktionen mit mind. zwei verschiedenen Polaritäten vorgeschrieben (typischerweise 3 LöMi: Elektolyt 0,9% NaCl, Isopropanol und n-Hexan)



Chemische Charakterisierung

Lösungsmittel



Auswahl der Extraktionsmittel

- Abstimmen auf Eigenschaften des Prüfkörpers (Prüfling soll nicht verätzt oder aufgelöst werden)
- Normative Vorgaben und Bestimmungen (Anzahl Lösungsmittel, Polarität)
- Lösungsvermögen der organischen Lösungsmittel

Die Löslichkeit eines Inhaltsstoffes im Extraktionsmittel ist entscheidend für die extrahierte Menge. Die Polarität ist ein Merkmal, mit dem sich die Lösungskapazität einschätzen lässt.

Lösungsmittel können auch zum Quellen oder Auflösen eines Polymers führen.

Lösungsmittel	Polaritätsindex (Snyder)
Wasser	10,2
Dimethylsulfoxid	7,2
Dimethylformamid	6,4
Acetonitril	5,8
Methanol	5,1
Aceton	5,1
Ethylacetat	4,4
Ethanol	4,3
Tetrahydrofuran	4,0
Propanol	4,0
Isopropanol	3,9
Dichlormethan	3,1
Diethylether	2,8
Xylol	2,5
Toluol	2,4
Cyclohexan	0,2
Heptan	0,1
Hexan	0,1

s.a. Löslichkeitsparameter nach Hansen/Hildebrand (HSP)
Lösungsvermögen Kauri-Butanol-Zahl (KBZ)

Chemische Charakterisierung

ISO 10993-12

Extraktionsverhältnisse: Oberfläche zu Volumen des Extraktionsmittels

Thickness mm	Extraction ratio (surface area or mass/volume) ±10 %	Examples of forms of materials
<0,5	6 cm ² /ml	Film, sheet, tubing wall
0,5 to 1,0	3 cm ² /ml	Tubing wall, slab, small moulded items
>1,0	3 cm ² /ml	Larger moulded items
>1,0	1,25 cm ² /ml	Elastomeric closures
Irregularly shaped solid devices	0,2 g/ml	Powder, pellets, foam, non-absorbent moulded items
Irregularly shaped porous devices (low-density materials)	0,1 g/ml	Membranes, textiles

The extraction conditions used ... shall be documented and justified.

ISO 10993-12

Chemische Charakterisierung

ISO 10993-12 und -17

Extraktionsbedingungen

Temperatur und Dauer	Anwendung	
37°C + 24h	Zytotoxizitätstest	Kurzzeitkontakt
• 37°C + 72h	Zytotoxizitätstest	Anwendungssimulation
50°C + 72h	diverse	intensiv
• 50°C + 72h	Chemische Charakterisierung	intensiv / erschöpfend
70°C + 24h	diverse	
121°C + 1h	diverse	

wichtigste Test-
Bedingungen

erschöpfend,
wenn 10%-NVR-
Beding. erfüllt ist

Simulated-use extraction is carried out under conditions that provide the greatest challenge to the intended use

Exaggerated extraction does not result in a chemical change of the material

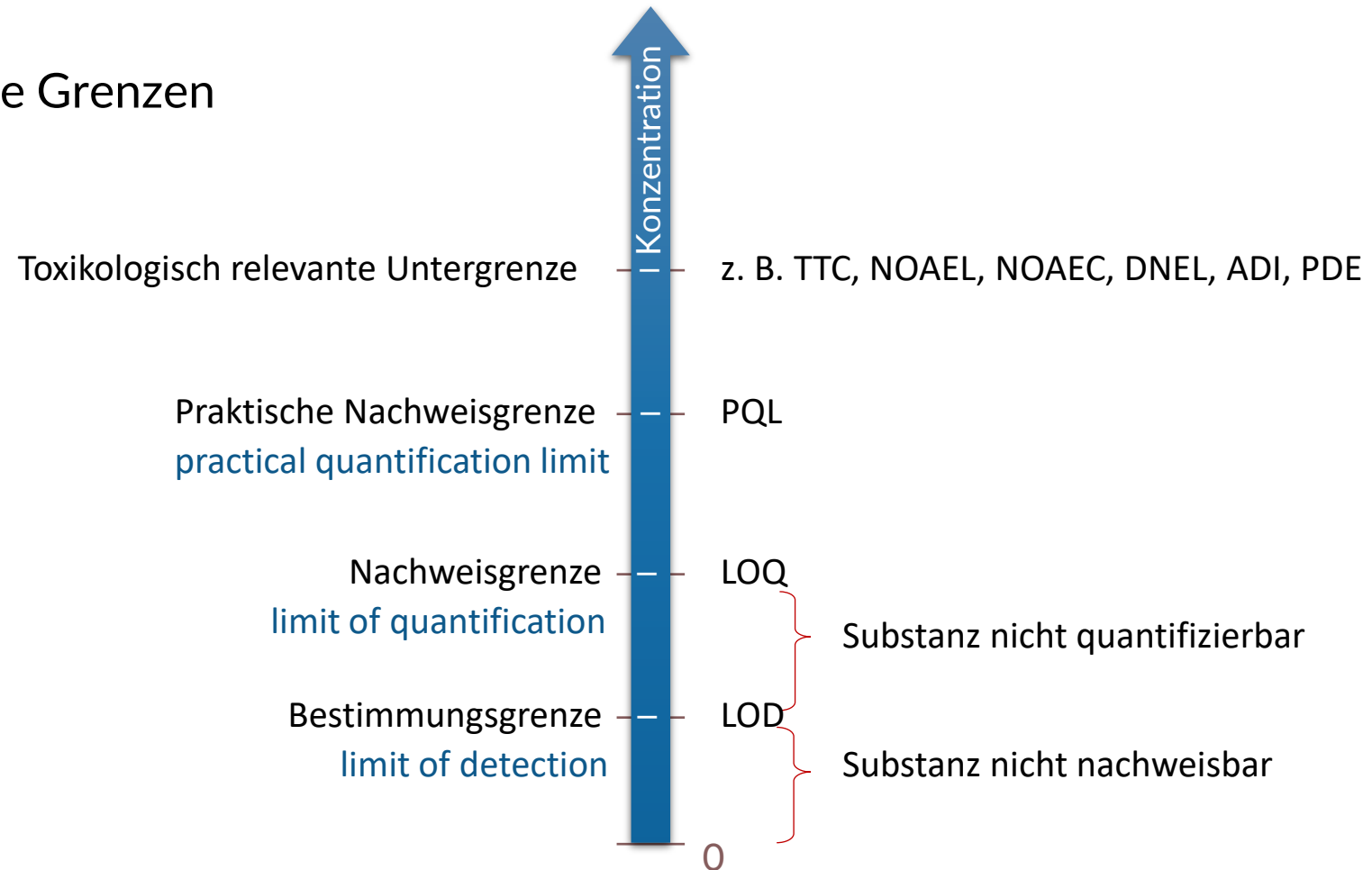
Exhaustive extraction ... conducted until the amount of extractable material in a sub-sequent extraction is less than 10 % by gravimetric analysis of ... initial extraction

ISO 10993-18

Chemische Charakterisierung

Begriffe und Lage der Grenzwerte

Analytische Grenzen



Chemische Charakterisierung

Erforderliche Empfindlichkeit

- Bestimmung eines analytischen Schwellenwertes (AET)

$$AET = \frac{DBT}{U_F} \cdot \frac{A}{B \cdot C}$$

DBT: Dose Based Threshold (toxikologisch sichere Dosis)
 A: Anzahl extrahierter Muster
 B: Häufigkeit der klinischen Exposition (Stück/Tag)
 C: Volumen des Extraktes

ISO 10993-17

Der AET sollte größer sein, als die Nachweisgrenze (LOQ) und sollte von einem sicherheitsbasierten Schwellenwert (z.B. TTC) abgeleitet werden.

- Grenzwertfindung (für DBT)

Wenn keine individualisierten TTC-Werte vorliegen, kann man auf die ISO/TS 21726:2019 zurückgreifen.

K Kontaktdauer	≤ 1 Monat	>1 - 12 Monat	>1 - 10 Jahre	>10 Jahre
Akzeptable Tagesdosis	120µg/d	20µg/d	10µg/d	1,5µg/d
Kategorie nach ISO 10993-1	≤ 24 h bis ≤ 30d		> 30d	

Basis der Werte ist ein Erwachsener, 60kg, Lebenszeit ≅ 25500 Tage

Chemische Charakterisierung

Beispiel

AET < LOQ

Extrahierte Muster A = 1
Extraktionsvolumen B = 13.3 ml
Klin. Häufigkeit/Kontaktzahl C = 4
Methodenunsicherheit $U_F = 2$

Kontaktdauer	>1 - 10 Jahre	>10 Jahre
DBT	10 µg/d	1,5 µg/d

AET = 0.093 µg/ml

AET = 0.014 µg/ml

LOQ = 1 µg/ml

Anpassungen:

Extraktionsverhältnis 12 cm²/ml

B = 4 ml

AET = 0.056 µg/ml

DBT, nur Metalle

DBT = 120 µg/d

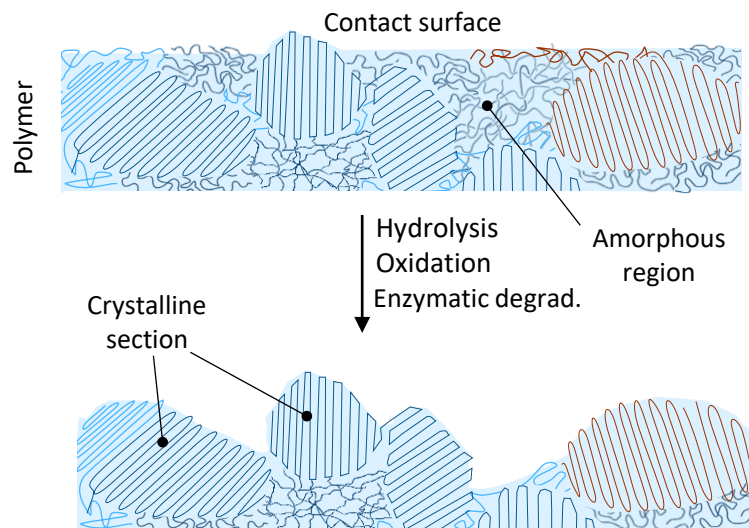
AET = 1.125 µg/ml

Chemische Charakterisierung

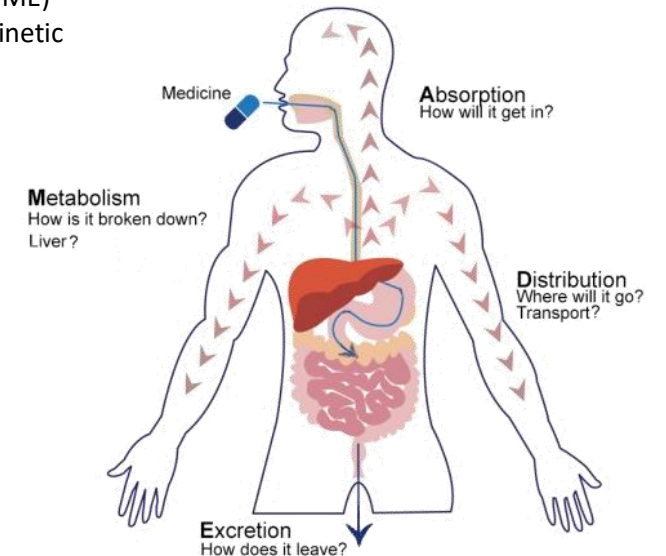
Degradationseffekte ISO 10993-9, -13, -14, -15, -16 / DIN 53436-1

Identification and quantification of potential degradation products

- Grundlagen für die Materialuntersuchungen zur Identifizierung und Quantifizierung von Abbauprodukten, die in den Normenteilen 13 (Polymere), 14 (Keramik) und 15 (Metalle und Legierungen) beschrieben sind
- Nicht anwendbar auf herauslösbare Substanzen und Abbaumechanismen durch rein physikalische Einwirkungen, z.B. Partikel durch Abrieb



ADME (LADME)
Pharmacokinetic



Materialcharakterisierung - Korrosion

Korrosionsprüfung (Immersionstests) durch Kontakt mit wässrigen Lösungen

ISO 10271 (corrosion of metals in oral cavity)

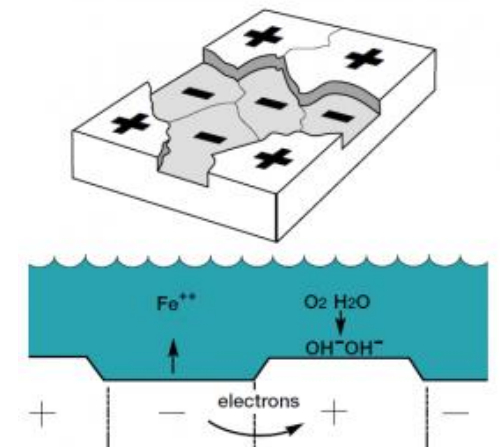
- statische Eintauchprüfung
- dynamische Prüfung
- elektrochemische Prüfung
- Sulfid-Anlaufprüfung
- statische Eintauchprüfung mit periodischer Analyse

Analytische Verfahren

- Gelöste, ionische Anteile (ICP/MS, AAS)
- Visuelle/Mikroskopische Inspektion

ASTM F3044-14 (Standard Test Method for Evaluating the Potential for Galvanic Corrosion for Medical Implants)

- elektrochemische Prüfung



To Do's

- ✓ Setze dich mit den Datenblättern der Rohstoffhersteller auseinander, um gefährliche Inhaltsstoffe oder Verunreinigungen zu identifizieren
- ✓ Ermittle welche Prozessadditive oder Reinigungsmittel mit dem Produkt während der Herstellung und Reprocessing Kontakt haben können
- ✓ Ermittle ob Degradationsprodukte durch die Herstellung, Lagerung und Anwendung entstehen können
- ✓ Bei Datenlücken setze die chemische Charakterisierung ein





Toxikologische Bewertung

Toxikologische Bewertung

Allgemeine Herangehensweise

- Gefährdung



- Exposition



- Risiko



Risikokontrolle

- Gefährdung



- Exposition



- Risiko

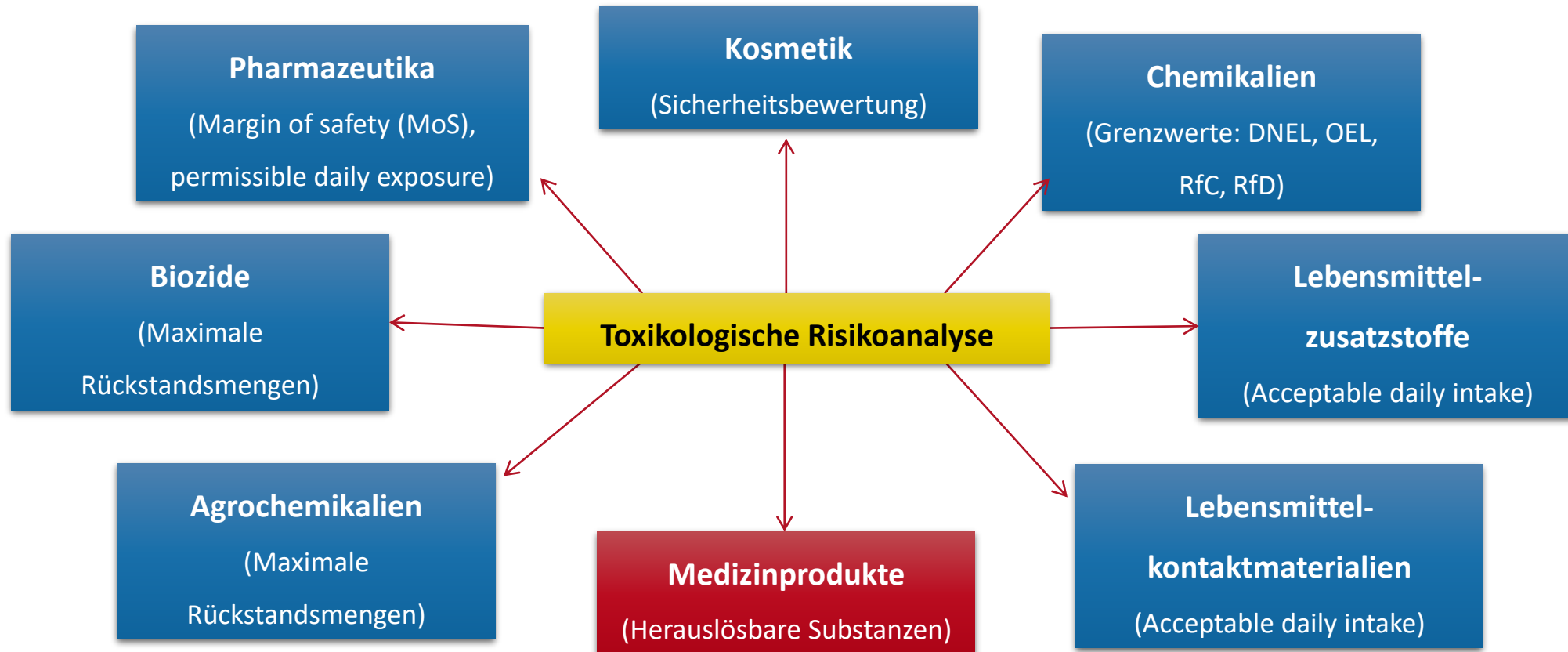


Risikokontrolle



Toxikologische Risikobewertung

In unterschiedlichen Rechtsrahmen



Toxikologische Bewertung

Bestandteile einer toxikologischen Risikobewertung

Gefahrenidentifikation: Beschreibung gesundheitsschädlicher Effekte, z.B. Genotoxizität, systemische Effekte, Irritation, Allergieauslöser

Untersuchung der Dosis-Wirkungsbeziehung: Gibt es eine Dosis oder Konzentration bei der adverse Effekte nicht zu erwarten sind?

Ableiten eines gesundheitsbasierten Grenzwertes: TI Werte gemäß ISO 10993-17, einfügen von Unsicherheitsfaktoren

Abschätzung der Exposition: unter Verwendung der klinischen Anwendung und vorhandener Analytikdaten

Vergleich Exposition mit Grenzwert: Margin of Safety (MoS) Kalkulation, (<1 Risikominderung notwendig)

Toxikologische Bewertung

Datenquellen

Datenquelle	Information
CompTox Chemical Dashboard: https://comptox.epa.gov/dashboard/	<ul style="list-style-type: none">- Information on 906511 Chemikalien- Bereitgestellt von US EPA- Suche über CAS Nummer- Identifikation ähnlicher Substanzen
ECHA Datenbank: https://echa.europa.eu/de/home	<ul style="list-style-type: none">- Informationen zu REACH registrierte Industriechemikalien- Physikalisch chemische Eigenschaften- Toxikologie
OECD Existing Chemicals Database: https://hpvchemicals.oecd.org/ui/Search.aspx	<ul style="list-style-type: none">- SIDS (Screening Information Dataset)- Gefahrenpotential von Chemikalien- Physikalisch chemische Eigenschaften- Toxikologie

Toxikologische Bewertung

Weitere Datenquellen

- WHO CICAD (Concise International Chemical Assessment Documents)
- U.S. IRIS (Integrated Risk Information System (IRIS) Chemical Assessment Summary)
- CIR (Cosmetic Ingredients Report)
- IARC (International Agency for Research on Cancer)- Monographs
- MAK Collection (German Commission for Occupational Exposure Level)
- JECFA Monographs (WHO food additives series)
- (MSDS- material safety data sheets)



Grenzwerte nicht ohne Anpassung an klinische Nutzung benutzen



To Do's: Was tun bei fehlenden Informationen?

- ✓ Read across: Suchen nach Substanzinformationen für strukturell-ähnliche Substanzen
- ✓ TTC-Konzept anwenden: nur bei sehr geringer Exposition möglich
- ✓ In silico Methoden (QSAR (quantitative Struktur Wirkungsbeziehung) Modelle nutzen)



TTC: Threshold of toxicological concern, stammt aus der Lebensmittelindustrie, generelle Grenzwerte abgeleitet, bei dem keine gentoxischen/systemischen Effekte zu erwarten sind, gilt nur für organische Substanzen, einige Substanzklassen ausgenommen (Siehe auch ICH M7 und ISO/TS 21726)

Toxikologische Bewertung

Schwierigkeiten der Identifizierung

Warum könnte eine Analytik-Methode einen Stoff/Fraktion nicht identifizieren?



Toxikologische Bewertung

Schwierigkeiten der Identifizierung

Warum könnte eine Analytik-Methode einen Stoff/Fraktion nicht identifizieren?



Ganz einfach, das kann verschiedene Ursachen haben...

- Die isolierte Fraktion enthält keine reine Substanz, d. h. noch Anteile einer oder mehrerer anderer Substanzen.
- Die Fragmentierung durch die Ionisierungsenergie ist so stark, dass auf die ursprüngliche Substanz nicht mehr geschlossen werden kann.
- Die Datenbank enthält kein Referenzspektrum oder passende MS-Daten.

Toxikologische Bewertung – Allgemeine Grenzen

Bei unvollständigen Informationen kann man auf pauschale Grenzwerte zurückgreifen:

dauerhaft
pro Patient ↘

- keine tox. Daten vorhanden
- Substanz kann nicht näher identifiziert werden

Bezeichnung		Grenzwert	Beschreibung, Beispiele
Kroes	TTC _{genotoxic}	0,15 µg/d	TCDD, Steroide, Aflatoxine, Verb. mit Azoxy- od. Nitroso-Gruppen
ICH	TTC _{general}	1,5 µg/d	Phenyl-haltige Verb., Herterozyklen, Halogenide
AChEI	TTC _{organophosphates}	18 µg/d	Alkylphosphate
Cramer	Class III _{toxic}	90 µg/d	Hormonartige Verb., Aniline, Diazo- und Hydrazin-Verbindungen
Cramer	Class II _{moderate}	540 µg/d	Alkohole, Aldehyde, Carbonsäuren, Ester, Na/K/Ca Sulfonate
Cramer	Class I _{non toxic}	1800 µg/d	Wenig verzweigte od. acyclische Kohlenwasserstoffe, Terpene, Polymere

= 1,5 µg/kg/d · 60 kg

- ISO/TS 21726:2019 Biologische Bewertung von Medizinprodukten - Anwendung des toxikologisch relevanten Schwellenwert (TTC) für die Einschätzung der Biokompatibilität von extrahierbaren Substanzen aus Medizinprodukten
- Analysis of the Cramer classification scheme for oral systemic toxicity - implications for its implementation in Toxtree, EUR 24898 EN, JRC-IHCP, 2011
- The Benigni / Bossa Rulebase for Mutagenicity and Carcinogenicity - A Module of Toxtree, EUR 23241 EN , JRC-IHCP, 2008

Toxikologische Bewertung

Ermittlung Grenzwerte ISO 10993-17



Teil 17: Toxicological Risk Assessment von Bestandteilen des Medizinprodukts

- Methode für die Risikobewertung
- Hilfestellung bei der Definition von biologischen Parametern (z. B. KG von Hunden)
- Hilfestellung für die Risikobeurteilung von Gemischen
- Umwandlung von Grenzwerten auf die maximal mögliche Aufnahmedosis aus einem Medizinprodukt

ISO 10993-17:2023

Änderungen zur vorherigen Version

- Die toxikologische Risikobewertung wurde auf chemische Bestandteile von Medizinprodukten erweitert
- Ausführliche Beschreibung der Risikobewertung anstatt nur die Ableitung des Grenzwertes (z. B. Identifikation von gefährlichen Bestandteilen, Auswahl des richtigen Ausgangswertes (POD: Point of Departure) für die Grenzwertableitung)
- Der **Tolerable Exposure (TE) Grenzwert** wird **nicht mehr** errechnet und der Anwendungsfaktor geht in die Expositionsabschätzung ein.
- Einführung des „**Toxicological Screening Limits**“, um den Aufwand für die Beurteilung systemischer Effekte zu verringern
- Abschätzung der Exposition auf das Körpergewicht (z. B. **µg/kg bw**) bezogen



Toxikologische Bewertung

Festlegung Grenzwerte ISO 10993-17

- Die tolerierbare Tagesdosis wird anhand einer bekannten Grenzdosis ermittelt, wobei die Dosis um zusätzliche Unsicherheitsfaktoren reduziert wird. Am geeignetsten sind effektlose Ausgangswerte.

$$TI = \frac{\text{Grenzdosis}}{U_{F1} \cdot U_{F2} \cdot U_{F3} \dots}$$

← NOAEL, DNEL, ADI, ...

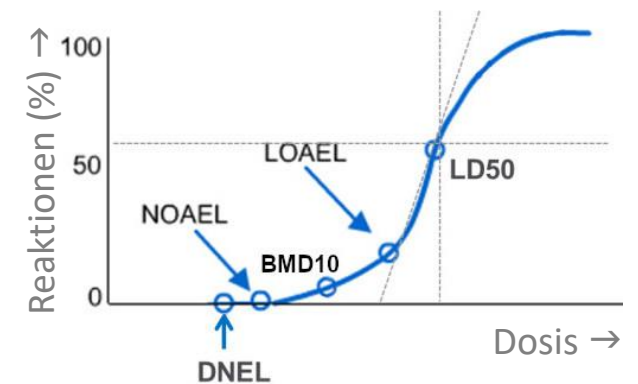
← Intraspezies-Unsicherheit typisch $U_{F1} = 10$
Interspezies-Unsicherheit z.B. $U_{F2} = 4$
Ratte → Mensch

- ~~Die tolerierbare Expositionsdosis konkretisiert für ein Medizinprodukt die Dosis unter Berücksichtigung von Häufigkeit der Anwendung, Kontaktdauer, Patientenpopulation.~~

~~$$TE = TI \cdot m_B \cdot UTF$$

← Anwendungsfaktor

← Körpergewicht~~



Toxikologische Bewertung

Grenzwerte

Kontaktgrenzwert (tolerable contact level)

$$\text{TCL} = \frac{\text{MIL/NIL}}{\text{UF}_4 \cdot \text{UF}_5 \cdot \text{UF}_6 \cdot A}$$

Fläche
Belastbarkeit
Interspezies
Intraspezies

Grenzwert zur Reizung

Grenzwert Kanzerogenität

2 Methoden:

a) Cancer slope factor

$$\text{CRSD} = \text{CRL/SIF}$$

b) TD₅₀-Ableitung

$$\text{CRSD} = \text{TD}_{50}/50000$$

Begriffe:

CRSD: Cancer risk specific dose

CRL: Cancer risk level (acceptable risk: 1:100000)

SIF: Cancer slope factor in (mg/kg/d)⁻¹

TD50: Dosis im Tier mit 50% Tumorzinzidenz

Toxikologische Bewertung

Grenzwerte

Extrahierte Karzinogene

- Relevanz der Karzinogenität prüfen
 - Ist die Substanz ein genotoxisches Karzinogen?
 - Sind die Tumortypen für den Menschen relevant?
 - Unterstützen die vorhandenen Daten der biologischen Disposition eine Übertragung auf den Menschen?
 - Unterstützen die epidemiologischen Informationen die Relevanz für den Menschen?

Wenn relevant, dann

- entweder Grenzwert durch statistische Ermittlung auf einem Signifikanz-Risiko-Level von 10^{-4} bestimmen
- oder ein sicherer, begründbarer, niedriger Wert gewählt, und zusätzlich das Krebsrisiko unter Anwendung von Risikomanagementverfahren kontrolliert



Toxikologische Bewertung

Beispiele

Toxikologische Endpunkte **nach ISO 10993-17**:

- Tolerierbare Aufnahmedosis (tolerable intake)

$$TI = \frac{NOAEL}{UF_1 \cdot UF_2 \cdot UF_3}$$

NOAEL (dermal, Ratte) = 5000 mg/kg/d
Intraspezies-Unsicherheit $UF_1 = 10$
Interspezies-Unsicherheit $UF_2 = 4$
Unsicherheit Aussagekraft $UF_3 = 3$

$$TI = 41,7 \frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot \text{d}}$$

substanzspezifischer Wert

- Berechnung der maximalen Exposition (EED_{\max})

- worst case (maximale Anzahl an Produkten/Oberfläche, die an einem Tag in Kontakt sind)
- Anzahl/Oberfläche an Produkten die extrahiert wurden
- Ergebnisse der Analytik ← HQ
- Körpergewichte der sensitivsten Patientenpopulation ← BW_L

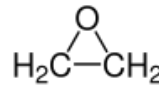
$$EED_{\max} = (HQ \times SF) / BW_L$$

} SF

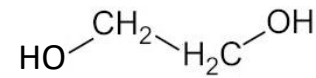
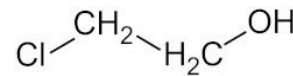
Toxikologische Bewertung

Teil 7: Ethylene oxide sterilization residuals

- Definiert Akzeptanzkriterien (Grenzwerte)
 - Ethylenoxid (EO)
 - Ethylenchlorhydrin (ECH)



Bei der Sterilisation mittels Ethylenoxid verbleiben Rückstände des Gases auf dem Produkt



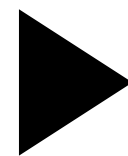
Weiteres Nebenprodukt: Ethylenglykol (EG)

- Spezifikationen für die Probenname, Extraktionsmethoden, Daten Analyse (Berechnungen)
- mögliche Materialveränderungen durch den Herstellprozess müssen betrachtet werden
- Die Norm definiert Grenzwerte abhängig von den Produkten
- Die Grenzwerte für Erwachsene (70kg), Kinder (10 kg) und Säuglinge (3,5 kg) festgelegt

To Do's

- ✓ Schaue erst nach aktuellen Risikoabschätzungen durch entsprechende Behörden (e.g. EFSA, BfR, JECFA, EMA)
- ✓ Schaue dann nach regulatorisch anerkannten Studien (GLP) zum Beispiel in der ECHA Datenbank
- ✓ Ermittle einen substanzspezifischen Grenzwert nach ISO 10993-17
- ✓ Schätze die Exposition ab
- ✓ Nutze den TTC bei ungenügender Datenlage oder Read across





**Sonderfall:
Partikeltoxizität**

Sonderfall Partikeltoxizität

Wann muss ich eine Risikobetrachtung durchführen

- Ich verwende partikuläre Strukturen in meinem Medizinprodukt (e.g. Dentalmaterialien) und diese haben Kontakt mit dem Patienten
- Bei Produkten im Kontakt mit zirkulierendem Blut
- Bei Produkten, die hohem mechanischen Stress (Reibung) ausgesetzt sind und ich mit Abrieb rechnen muss (e.g. Hüft-, Knie-, Wirbelsäulen-implantaten)
- Ich verwende Nanomaterialien in meinem Produkt
- Bei wieder aufbereitbaren Medizinprodukten mit der Möglichkeit der Korrosion (Stichwort: chirurgische Instrumente)

Toxikologische Bewertung

Partikeltoxikologie Blutkontakt

- **Gefahrensituation:** Thrombosen und Lungenembolie
- MDR und ISO 13485 benennen explizit Partikel als Verunreinigung
- Nach DIN EN 45502-1 (aktive Implantate) können verschiedene Messmethoden verwendet werden:
 - Laserdiffraktometrie
 - Elektr. Feldänderung (Coulter-Zähler)
 - Filtern + mikroskop. Auszählung **USP 788**

Größenklassen	Elutionsverhältnis	Partikelmengen
$10\mu\text{m} \leq n_1 < 25 \mu\text{m}$ $n_2 \geq 25\mu\text{m}$	5 ml/cm ²	$n_1 \leq 6000$ $n_2 \leq 600$

Europäisches Arzneibuch Nichtsichtbare bzw. sichtbare Partikel, Kap. 2.9.19

ISO 13320: Partikelmessung durch Laserlichtbeugung

ISO 14708-1: Chirurgische Implantate - Aktive implantierbare medizinische Geräte - Teil 1: Allgemeine Anforderungen an Sicherheit, Kennzeichnung und Informationen, die vom Hersteller bereitgestellt werden müssen

ISO 14708-5: Chirurgische Implantate - Aktive implantierbare medizinische Geräte - Teil 5: Besondere Anforderungen an Kreislaufunterstützungssysteme

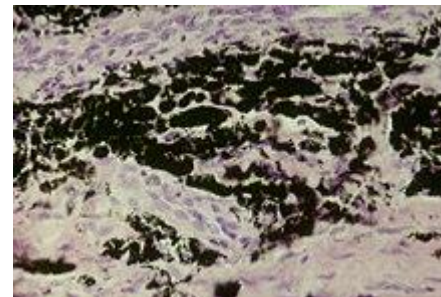
DIN EN ISO 1135-4: Transfusionsgeräte zur medizinischen Verwendung - Teil 4: Transfusionsgeräte zur einmaligen Verwendung

VDI-Richtlinie 2083 Part 21

Toxikologische Bewertung

Partikeltoxikologie- lokale Effekte (Implantate)

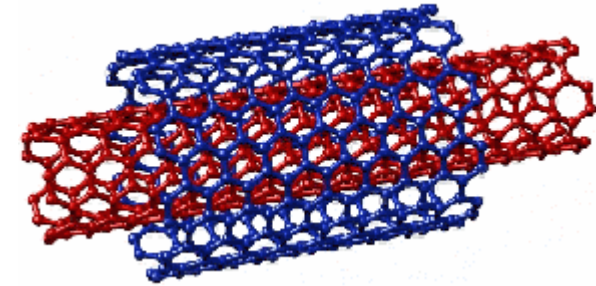
- **Gefahrensituation:** Chronische Entzündungsreaktionen, Knochenabbau, Implantatlockerung
- Partikeltoxizität abhängig von Material, Partikelgröße und Oberflächenbeschaffenheit
- Keine allgemeinen Grenzwerte definiert daher eher ein qualitative Risikoabschätzung
- Es können verschiedene Messmethoden verwendet werden:
 - Laserdiffraktometrie
 - Elektr. Feldänderung (Coulter-Zähler)
 - Filtern + mikroskop. Auszählung



Besonderheiten von Nanopartikeln

Partikeltoxikologie- lokale Effekte (Implantate)

- **Aufgrund der geringen Größe (<100 nm) verändern sich physikalisch und chemische Eigenschaften: Interaktionen in biologischen Tests möglich**
- Aufgrund der Größe können Partikel in Zellkompartimente eindringen und zeigen eine stärkere Mobilität im Körper als größere Partikel
- Nanopartikel weisen eine sehr große Oberfläche auf im Vergleich zur Masse, daher sind mehr funktionelle Gruppen auf der Oberfläche vertreten, die die Toxizität beeinflussen können
- Die Form der Nanopartikel spielt eine Rolle bei der Toxizität: regelmäßig geformte Nanopartikel zeigen meist eine geringere vor allem lokale Toxizität als unregelmäßige oder längliche Nanopartikel
- Aggregation: Nanopartikel neigen zur Aggregation. Um Aggregation zu vermeiden, werden häufig Beschichtungen eingesetzt. Diese können die Toxizität beeinflussen



Carbon nanotubes

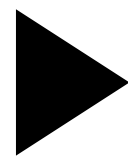


Fullerene

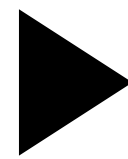
To Do's

- ✓ Aufgrund der Materialzusammensetzung und der klinischen Anwendung überlege, ob eine Risikobewertung von Partikeln notwendig ist
- ✓ Bei Nanopartikeln setze dich mit der ISO 10993-22 auseinander
- ✓ Bei mechanischen Abrieb Anwendungstests mit folgender Charakterisierung der Partikel ist angeraten





Quiz



Die biologische Testung

ISO 10993-1: Tierschutz

Neuer Abschnitt (4.4) statt nur Erwähnung als 2. Ziel in Abschnitt 6.2

Ausdrücklicher Hinweis auf Teil 2 der Normenserie

Tiertests sollen nur wenn unbedingt nötig durchgeführt werden

Verfeinerung der biologische Risikoeinschätzung

Informationen aus der Literatur,

zusätzliche Datenanalysen

zusätzliche chemische und physikalische Informationen

Beschreibung des 3R-Prinzips

Replace

Ersatz durch alternative
Techniken

(z. B. In-vitro- oder In-
silico-Verfahren)

Reduce

Verringerung der Anzahl
der verwendeten Tiere auf
ein Minimum reduzieren,

Refine

Verfeinern der Art und
Weise der Durchführung
zur Minimierung von
Schmerzen und Leiden der
Tiere

ISO 10993-1: Tierschutz

Keine Tierstudien, wenn
gültige Ergebnisse

- aus einschlägigen nichtklinischen Studien mit dem Medizinprodukt oder einem biologisch äquivalenten Medizinprodukt vorliegen,
- für die zu bewertenden spezifischen biologischen Wirkungen relevant sind
- aus den vorhandenen klinischen Daten zu dem Medizinprodukt oder einem biologisch äquivalenten Medizinprodukt Medizinproduktstammen.

die Risikobewertung auf der Grundlage der vorliegenden Informationen ein inakzeptables Risiko für das Tier (z. B. zu erwartende Hautverätzung aufgrund des pH-Werts) ergibt .



Bei der Bewertung der Daten sollten sowohl die Qualität der Daten als auch die Art der verfügbaren klinischen Informationen berücksichtigt werden

Die biologische Testung

Kurzvorstellung ISO 10993-2

Teil 2: Tierschutzanforderungen

- Gültig für alle Prüfungen, in denen Versuche an Tieren durchgeführt werden müssen.
- Ziel ist es valide Ergebnisse unter Berücksichtigung des Tierschutzes zu erhalten
(so wenig wie möglich, so viel wie nötig)
- Empfehlungen und Richtlinien für möglichst effiziente Testungen und möglicher Reduzierung der notwendigen Anzahl von Versuchstieren



Die Norm erwartet und fordert sorgfältige Überlegungen vor jedem Tierversuch bezüglich der benötigten Anzahl an Tieren und der Testmethoden

Die biologische Testung

Wann muss getestet werden?

Weitere Prüfungen sind notwendig, wenn die vorliegenden Informationen nicht geeignet sind, die identifizierten Risiken als akzeptabel im Kontext des erwarteten klinischen Nutzens zu bewerten

- **Vollständigkeit:** sind die Daten/ Informationen vollständig?
- **Belastbarkeit:** sind die Daten/ Informationen belastbar: Quelle? Zertifikate?
- **Vergleichbarkeit:** Physikalische/ chemische Informationen bei Daten für ähnliche/ vergleichbare Produkte
- **Produktbezug:** die Evaluierung muss immer mit dem finalen Produkt erfolgen (oder repräsentativen Testmustern, wenn begründbar)



Die biologische Testung

Testung auf Zytotoxizität



Teil 5: Tests for in vitro cytotoxicity

- Methoden für Prüfungen an Extrakten von Produkten und/oder an dem Medizinprodukt
- Spezifikationen für die Extraktion und für die Probenvorbereitung für direkte Prüfungen
 - NRU (neutral red uptake cytotoxicity test)
 - Colony formation cytotoxicity test
 - MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid) cytotoxicity test
 - XTT cytotoxicity test

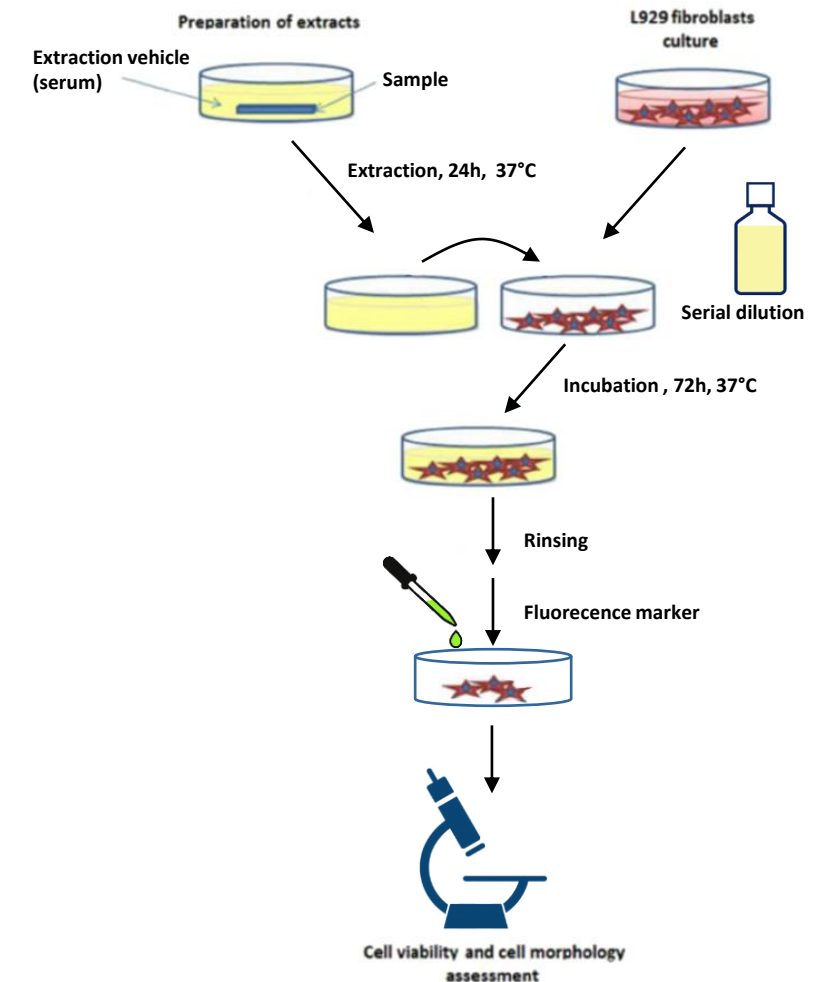
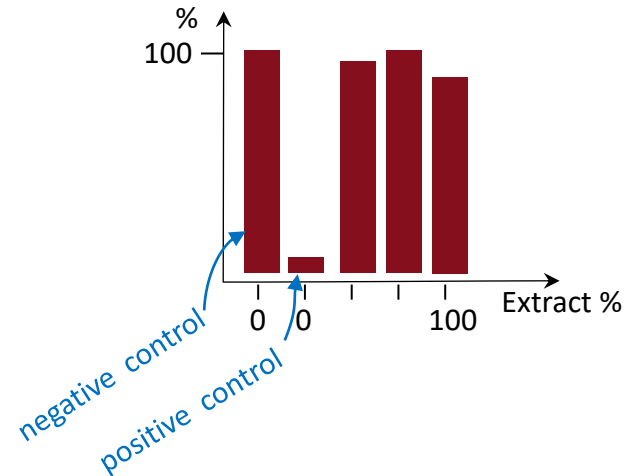
Die biologische Testung

Testung auf Zytotoxizität

Das Medizinprodukt bzw. Teile davon werden in einem geeigneten Extraktionsmedium extrahiert

Der Extrakt wird auf eine Zellkultur aufgebracht und die Zellen werden ausgewertet.

- Proliferation
- Viabilität
- Vitalität
- Morphologie



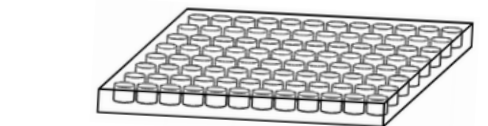
Die biologische Testung

Testung auf Zytotoxizität

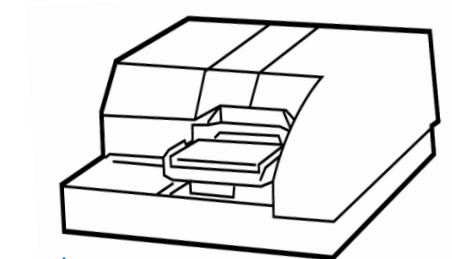
Eine Reduktion der Lebensfähigkeit von Zellen um mehr als 30 % wird als eine zytotoxische Wirkung angesehen.

Das Erreichen einer numerischen Gradeinteilung von ≥ 2 wird als zytotoxische Wirkung angesehen.

Grad	Reaktivität	Zustand der Kulturen
0	Keine	keine Zellauflösung, keine Verringerung des Zellwachstums
1	Gering	≤ 20 % der Zellen sind rund, lose anhaftend nur geringe Wachstumshemmung bemerkbar
2	Leicht	≤ 50 % der Zellen sind rund, keine ausgedehnte Zellauflösung, ≤ 50 % Wachstumshemmung bemerkbar
3	Mäßig	≤ 70 % der Zellschichten enthalten runde Zellen oder sind aufgelöst > 50 % Wachstumshemmung
4	Stark	Fast oder vollständige Zerstörung der Zellschichten



Mikrotiterplatte



Photometer

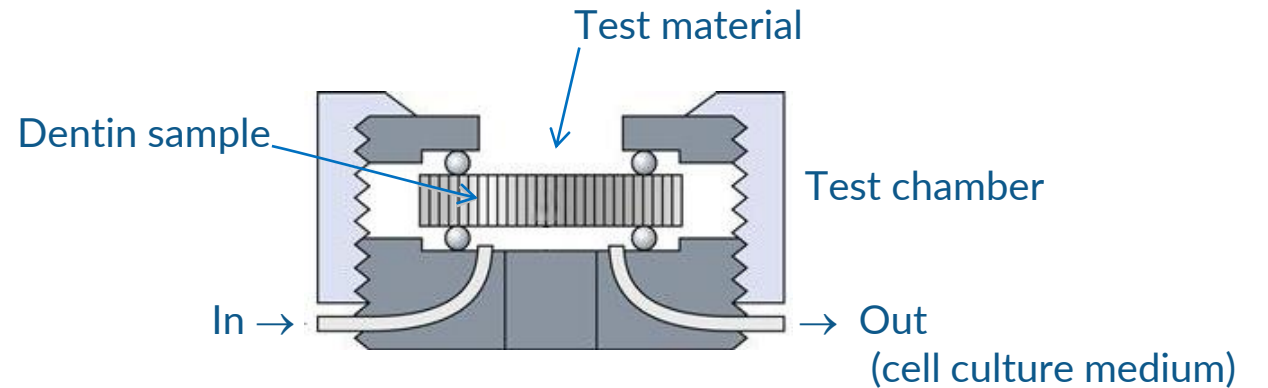
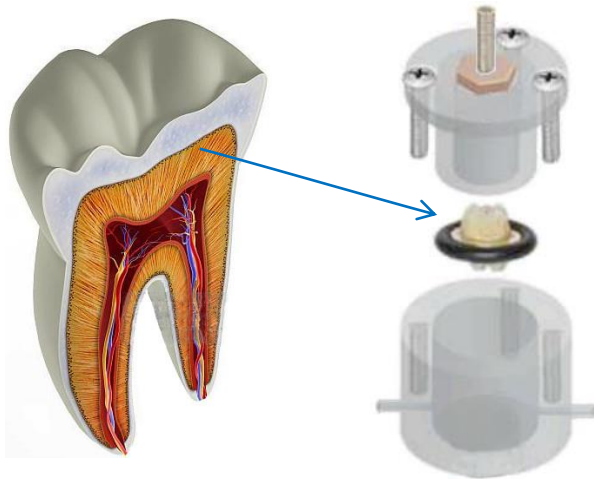
Beispiel: MEM Elutions Test: L929 Zellen werden verschiedenen Konzentrationen des Extraktes ausgesetzt. Je höher die Anzahl der nicht lebensfähigen oder gehemmten Zellen ist, desto höher ist das Zytotoxische Potential des Materials

Die biologische Testung

Zytotoxizität für Zahnmaterialien

Dentin-Barriere-Zytotoxizitätsprüfung:

Test mit Dentin (nicht kariöse, frisch extrahierte Molare, ohne Konkrementen und Weichgewebe)
Prüfung auf transdentinale, cytotoxische Effekte



Die biologische Testung

Irritation und Sensibilisierung ISO 10993-10 und ISO 10993-23

Teil 10 und 23: Tests für Irritation and Hautsensibilisierung

Es sollen hautschädigende/ hautreizende und/ oder sensibilisierende, allergieauslösende Eigenschaften aufgedeckt werden. Ein Organismus kann nach Kontakt mit einem Fremdstoff (Allergen) eine spezifische Immunantwort aufgebaut, was zu einer allergischen Reaktion führt.

- Prüfung auf Irritation und Sensibilisierung (nicht jede Intoleranz oder Unverträglichkeit ist eine Allergie)
- enthält Hinweise für unterschiedliche Materialtypen (Überlegungen zum Testdesign)

Die biologische Testung

Sensibilisierung, Irritation, intrakutane Reaktivität

Irritation	Skin sensitization
<i>(in-vitro)</i> : TER (Transcutaneous Electrical Resistance) ; Human skin model test (EpiSkin, EpiDerm)	Murine Local Lymph Node Assay (LLNA)
<i>(in-vivo)</i> : <i>Animal irritation test; Animal intracutaneous reactivity test; Human skin irritation test</i>	Guinea pig assays for the detection of skin sensitization
	Guinea pig maximization test (GPMT)
	Closed-patch test (Buehler test)

in-vitro Test an menschlicher Hautkultur (OECD 439), 2 Wochen

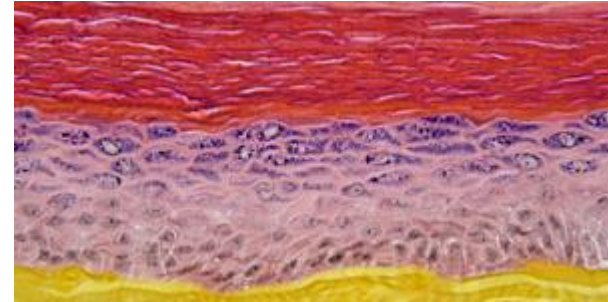
in-vivo Test an Meerschweinchen
mehrstufig (induction, challenge, rest, rechallenge, observation)
1-2 Monate

Die biologische Testung

Neue in vitro Methoden für Irritation

Human skin model (reconstructed human epidermis): Episkin, Epiderm
ex-vivo Test an mehrschichtigem Hautmodell

Die irritierenden Eigenschaften werden mittels Zytotoxizitätstests nachgewiesen

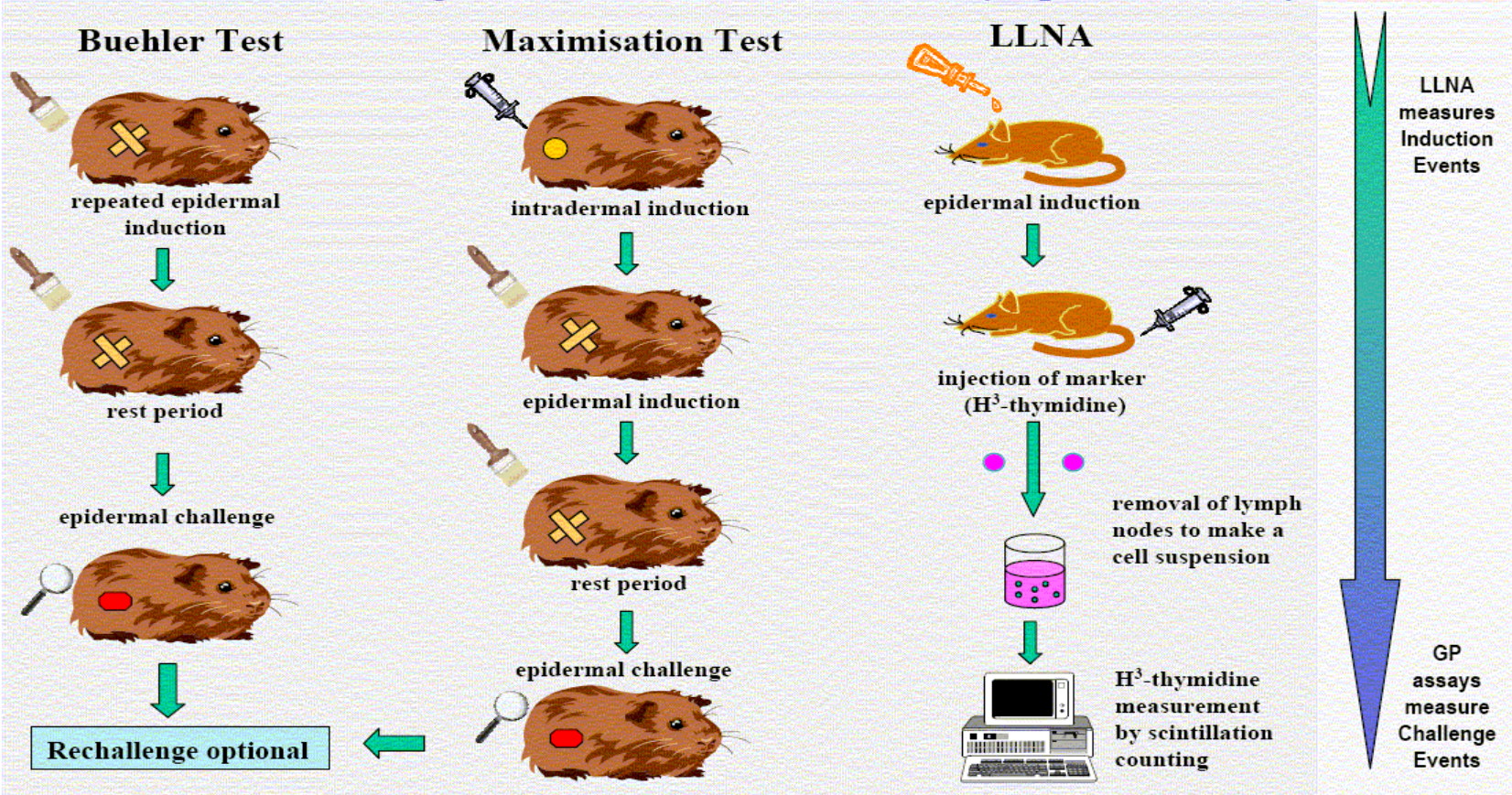


Episkin: Hautmodell

Die biologische Testung

In vivo Methoden zur Sensibilisierung

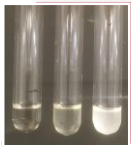
Sensibilisierungstests
in vivo



Die biologische Testung

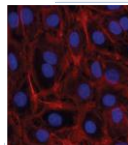
Sensibilisierung

Alternative Testsysteme *in vitro*



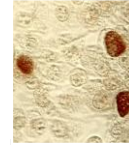
DPRA

- Direct Peptide Reactivity test
- Messung der epidermalen Protein-bindung
- OECD 442C



KeratinoSens

- Keratinocyten-aktivierung
- Genaktivierung ARE-Signalweg (antioxidant response element)
- Gekoppelt an Luciferase-Gen
- OECD 442D



H-Clat

- Aktivierung dendritische Zellen
- Messung Expression von Oberflächen-Markern CD86 und CD54 über Flow Zytometrie
- OECD 442E



In silico

- OECD QSAR Toolbox
- Derek Nexus
- Experten Statement notwendig
- OECD 497

Die biologische Testung

Teil 6: Tests for local effects after implantation

- Spezifikationen für Prüfungen (Testverfahren, Implantationsorte, Evaluierung, makroskopische und mikroskopische Auswertung)

Prüfverfahren für Implantation

- in subkutanem Gewebe
- in Muskeln
- in Knochen
- in Hirngewebe

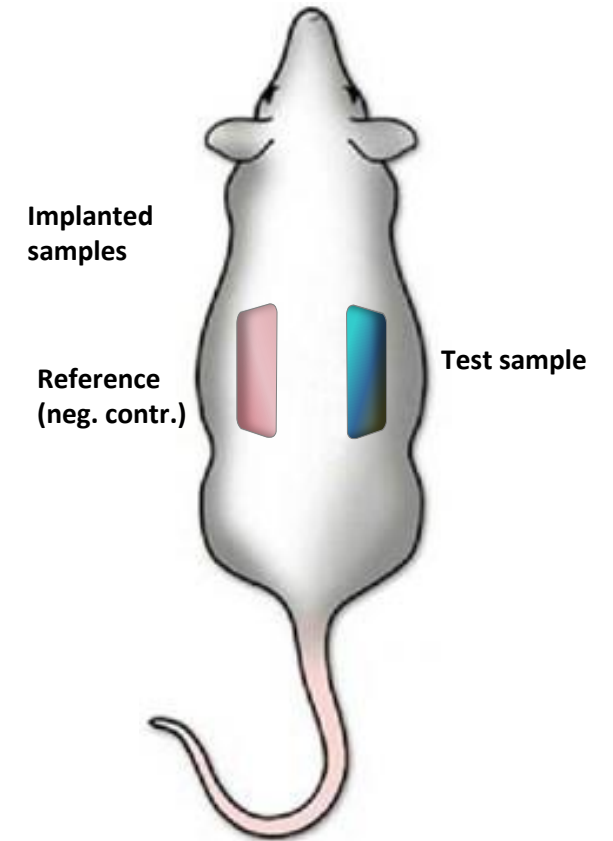
Die biologische Testung

Implantationseffekte - ISO 10993-6

Testsysteme:

- Mäuse, Ratten, Hamster oder Kaninchen (ISO 10993-6)
- Kaninchen (USP 88)
- Kaninchen, Hunde, Schweine, Schafe, Ziegen

Das Testmuster wird auf einer Seite des Tieres implantiert, das Referenzmaterial auf der anderen Seite. Klinische Symptome und Körpergewicht werden beobachtet und abschließend Implantate, Implantationsstelle und histopathologische Gewebeuntersuchung bewertet.

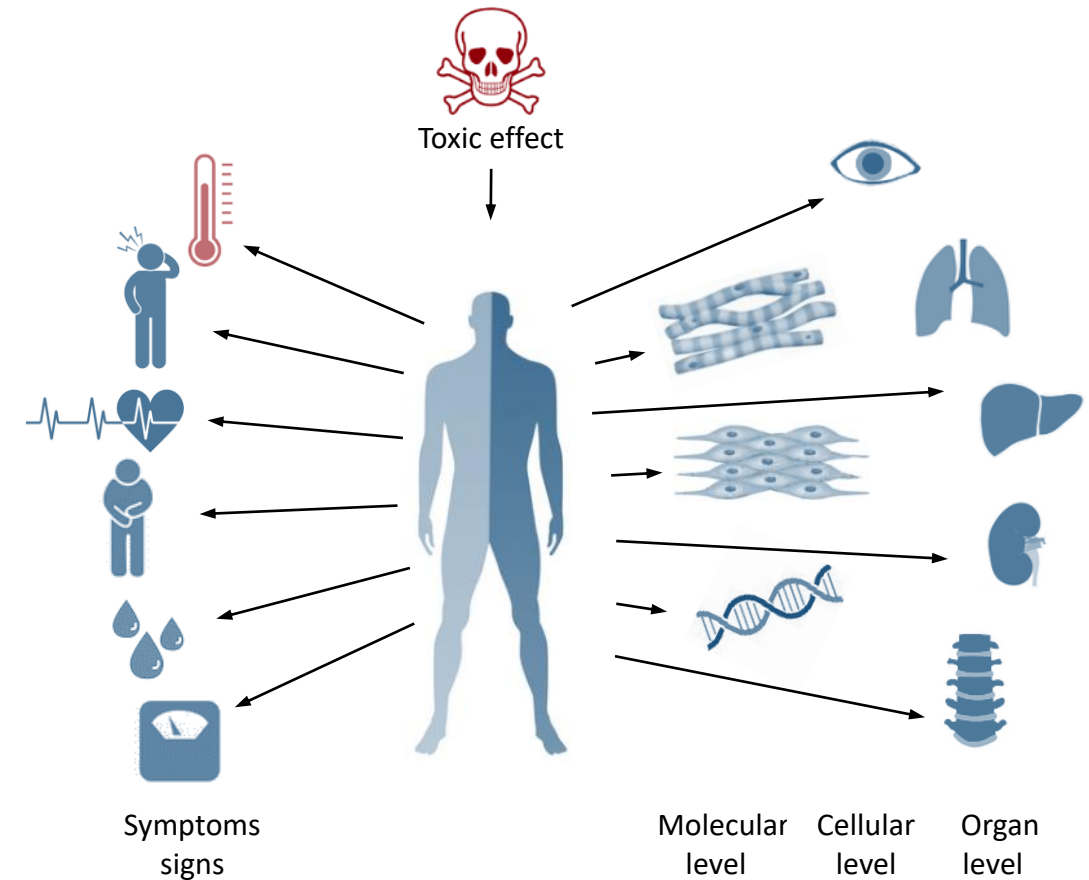


Die biologische Testung

Systemische Toxizität– ISO 10993-11

Systemisch toxische Effekte

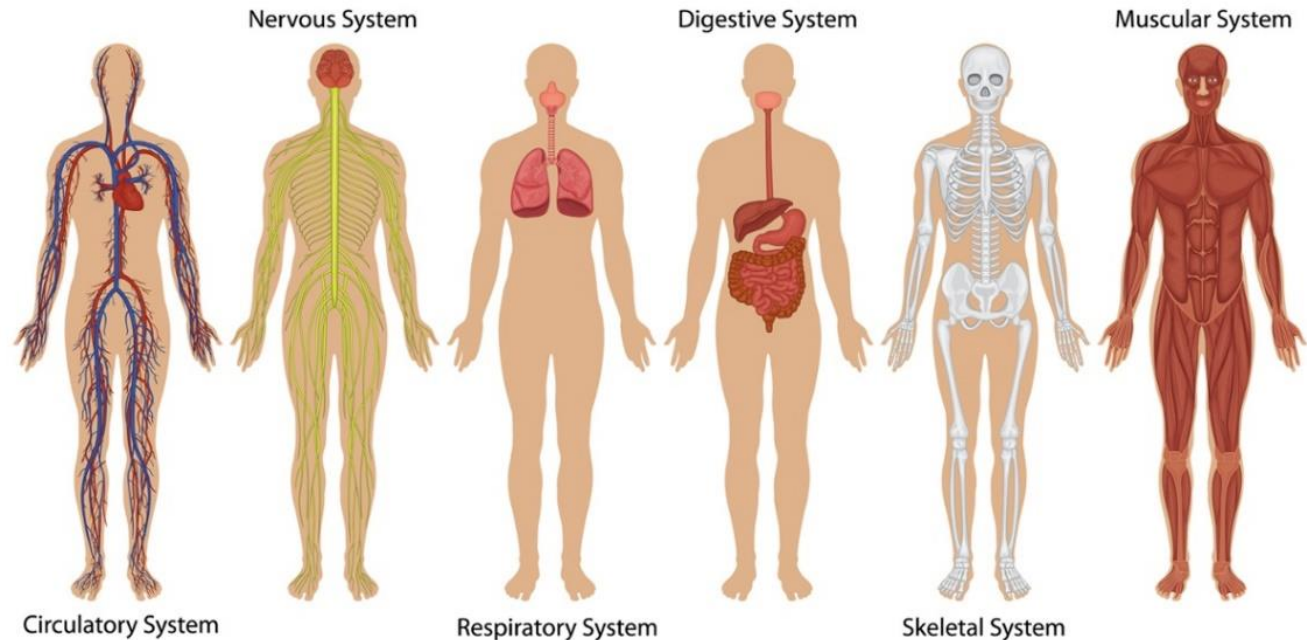
- Wirkung ist nicht auf den Ort des Kontaktes beschränkt (keine rein lokale Effekte, Wirkort liegt vom Resorptionsort entfernt)
- Wirkung entfaltet sich auf einer oder verschiedenen Ebenen (Schädigung von Molekülen, Zellen, Organen)
- Systemische Schadstoffe wirken oft selektiv auf eine bestimmte Zielstruktur oder ein Zielorgan (organotrope Toxizität oder selektive Organtoxizität)



Die biologische Testung

Systemische Toxizität– ISO 10993-11

- Gefährdungen die von einer kurzen oder einmaligen Exposition durch die Anwendung ausgehen
 - akut
- Systemische Toxizität bei wiederholter oder andauernder Exposition (Akkumulation)
 - subakut
 - subchronisch
 - chronisch



Die biologische Testung

Systemische Toxizität ISO 10993-11

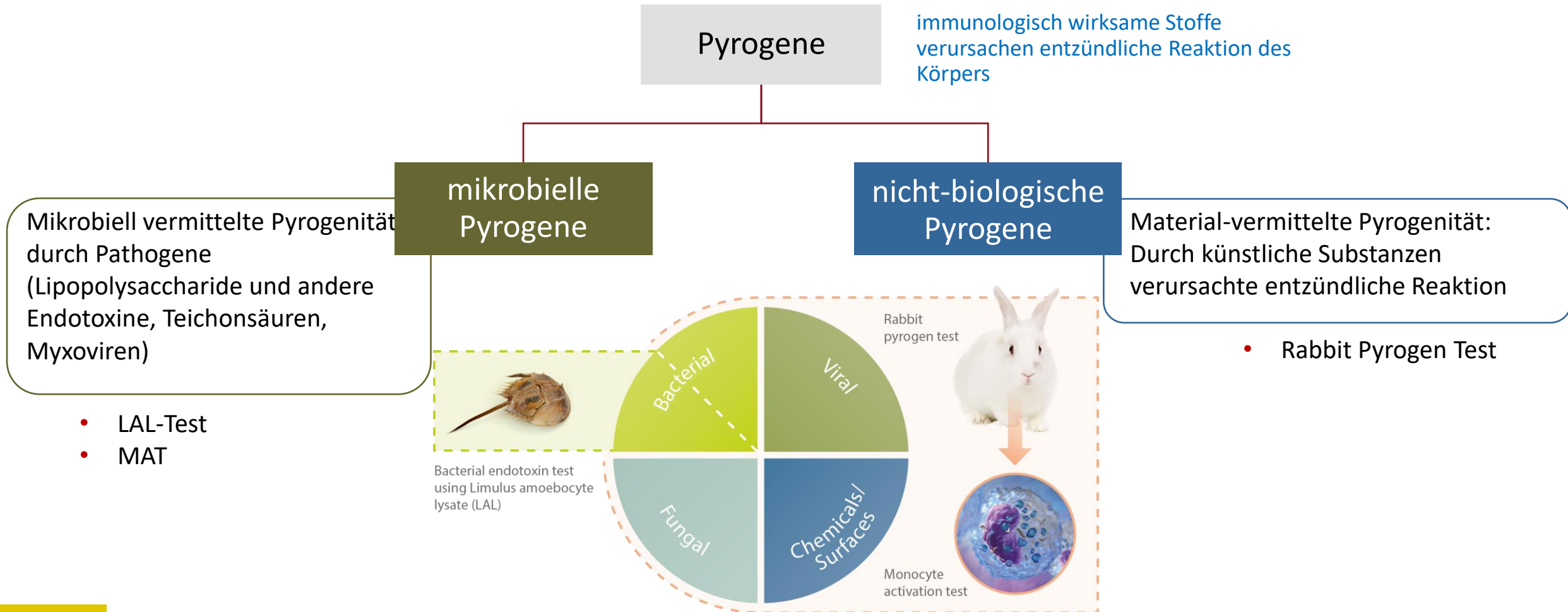
Die Norm macht Vorgaben zu Anzahl der Versuchstiere, Dauer und Prüfmerkmalen

Auszug aus ISO 10993-11:2017

Type of Toxicology	Exposure type and period	Animal type and amount	Body weight change	Clinical observations	Pathological investigations
Acute	≤ 24 h	5 Rodent	daily	daily	non typical
		3 Non-Rodent			
Subacute	intravenous 1 – 14 days	10 Rodent (5 per sex)	weekly	daily	yes
	other routes 14 – 28 days	6 Non-Rodent (3 per sex)			
Subchronic	intravenous 14 – 28 days	20 Rodent (10 per sex)	weekly	daily	yes
	other routes 90 days in rodents				
	other routes, non-rodents, < 10% of lifespan	8 Non-Rodent (4 per sex)			
Chronic	6 – 12 month	40 Rodent (20 per sex)	weekly	daily	yes
	Major portion of lifespan	-			

Die biologische Testung

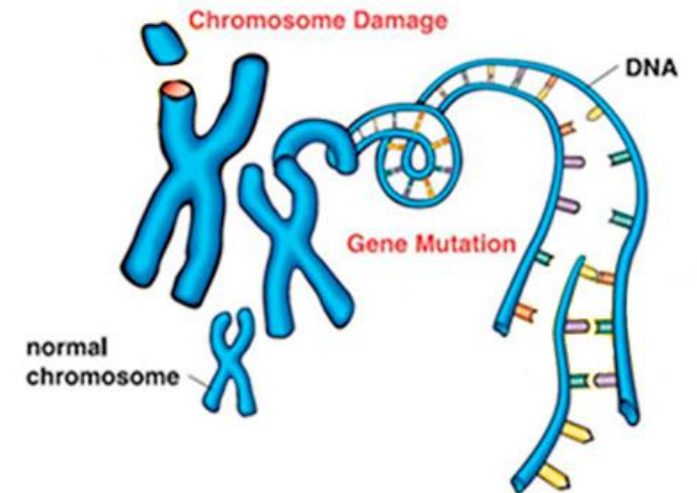
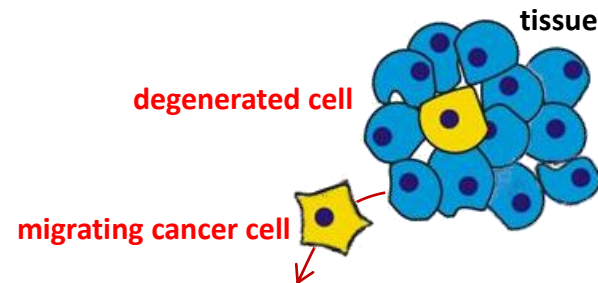
Materialvermittelte Pyrogenität – ISO 10993-11



Die biologische Testung

ISO 10993-3: Genotoxizität, Karzinogenität, Reproduktionstoxizität

- Spezifikationen für die Prüfungen auf
 - Genotoxizität (**Mutagenität**)
 - Karzinogenität
 - Reproduktionstoxizität (**Teratogenität**)
- Norm gibt eine Auswahl an Testmethoden



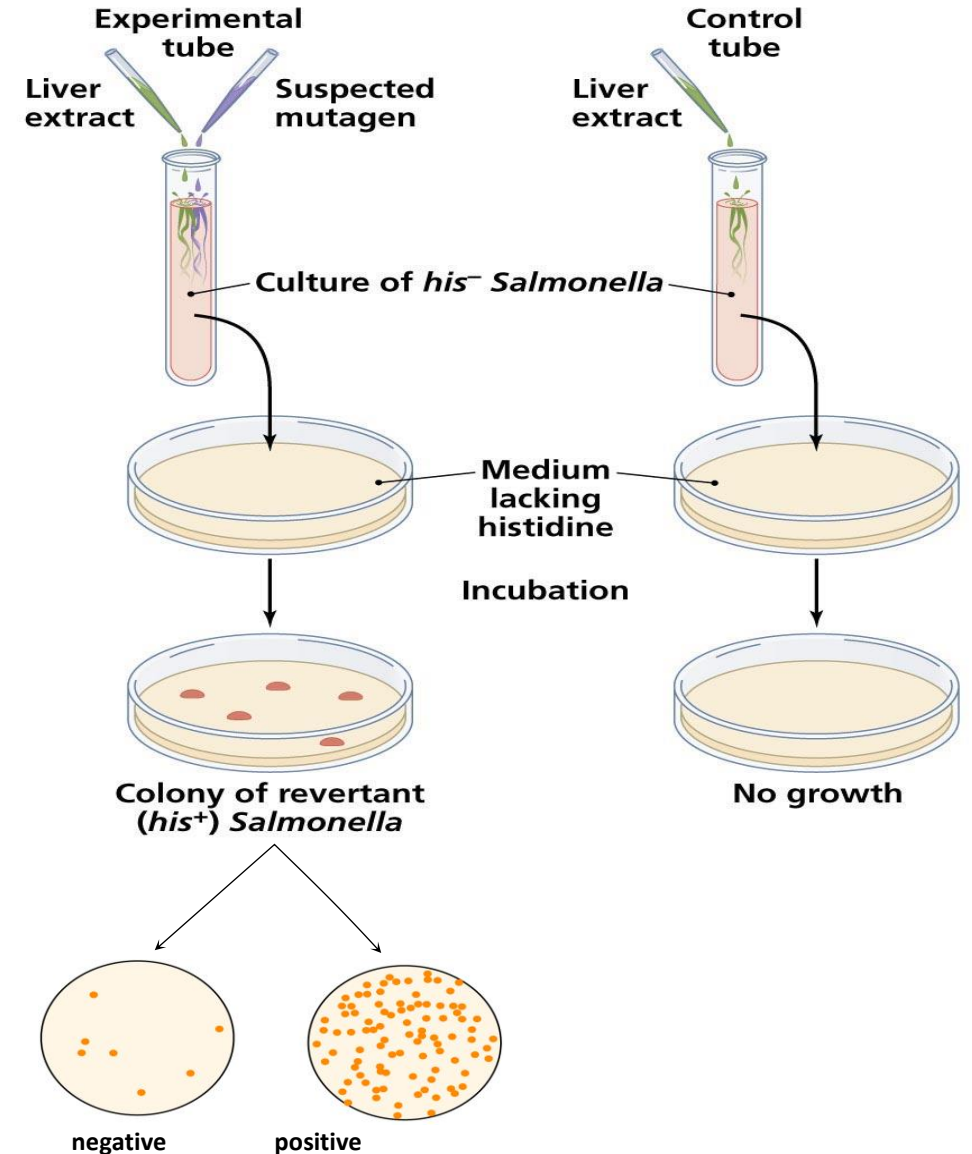
Die biologische Testung

ISO 10993-3 - Gentoxizität

Ames Test:

Testsubstanz wird auf Bakterienkultur aufgebracht, die nicht in der Lage ist, eine Aminosäure (Histidin) selbst herzustellen.

Können die Bakterien ohne die Zufuhr von Histidin wachsen, hat eine Rückmutation stattgefunden; sie sind jetzt wieder in der Lage selbst Histidin herzustellen, d.h. das Material hat das Potenzial DNA zu verändern.



Die biologische Testung

ISO 10993-4 Hämokompatibilität

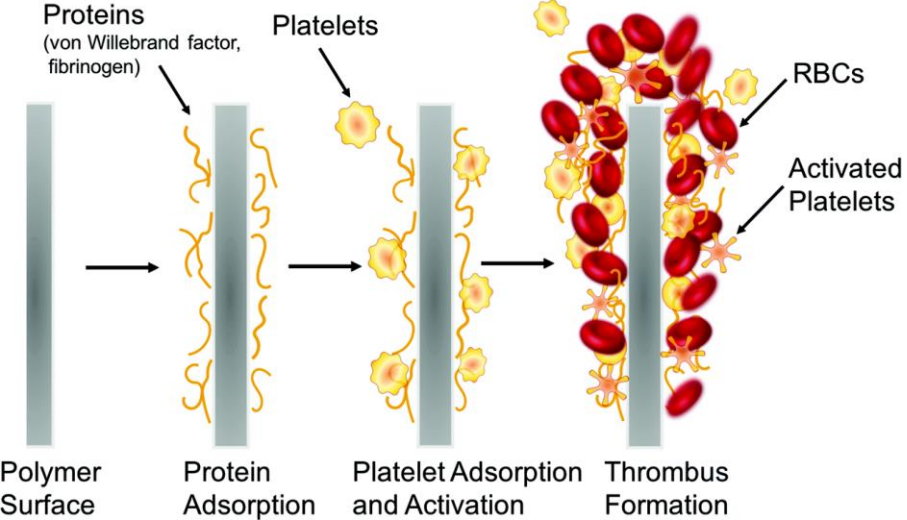
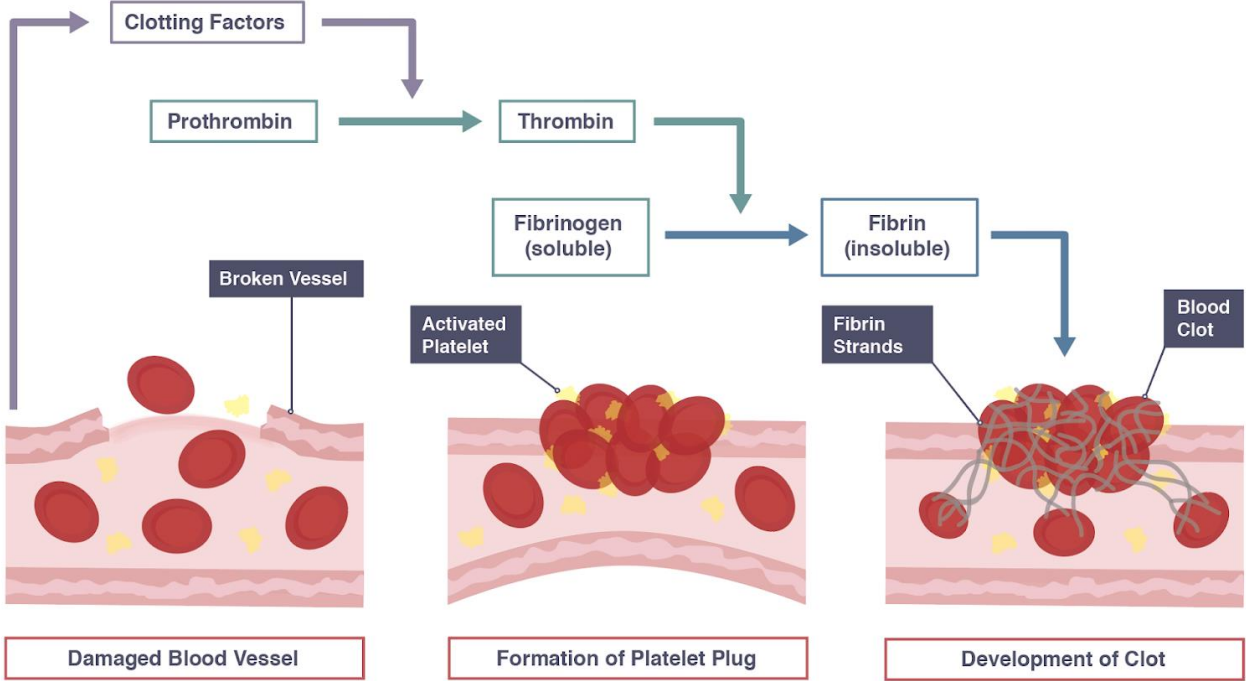
- Kategorisierung der Produkte nach Kontaktart
- Referenzierte Prüfungen:

Kategorie		Prüfung
Hämolyse		Werkstoffbedingt (z.B. ASTM F756-13; ASTM F1984-99)
		Mechanisch bedingt (z.B. fHb, LDH)
in-vivo/ ex-vivo Thrombose		Übersichtsuntersuchungen, prozentualer Verschlussgrad, Lichtmikroskopie, REM
Blutgerinnung	Koagulation	Thrombin (z.B. TAT), Fibrinbestimmung (z.B. FPA), PTT-Bestimmung
	Thrombozytenaktivierung	Thrombozytenzahl (%Verlust), Aktivierungsindikatoren (z.B. Freisetzungsprodukte, Oberflächenmarker); REM (Morphologie)
	Hämatologie	Großes Blutbild, Leukozytenaktivierung
	Komplementsystem	SC5b-9 (C3a optional)

Die biologische Testung

ISO 10993-4 Hämokompatibilität

Lebenswichtige Funktionen des Blutes können unerwünschte Nebeneffekte bei Kontakt mit Medizinprodukten sein:

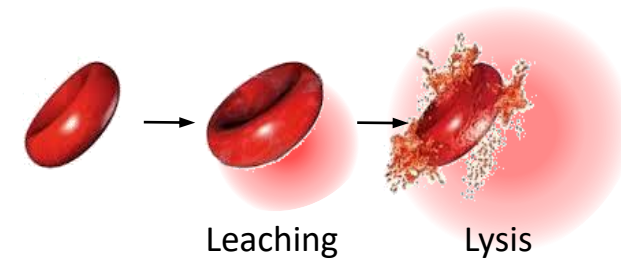


Die biologische Testung

ISO 10993-4 Hämokompatibilität, Hämostase, Komplementsystem

Prüfungen auf Hämokompatibilität messen den Grad der Interaktion zwischen Material (Fremdoberflächen) und Blut. Typische Zusammensetzungen der Prüfung sind Tests auf

- Hämolyse (z. B. fHb, LDH)
- Koagulation (z. B. aPTT, MPC, TAT, FPA)
- Komplementaktivierung (z. B. C3a, C4a, C5a, SC5b-9)



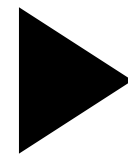
Complement activation



To Do's

- ✓ Überlege, welche biologischen Tests durch die chemische/toxikologische Charakterisierung oder klinische Daten ersetzt werden können
- ✓ Setze wenn möglich in vitro Studien ein
- ✓ Bei Tierstudien, bleibe so nah wie möglich an der klinischen Anwendung





Allgemeine Aspekte

Allgemeine Aspekte

Planung

Umfang der Untersuchung der Biokompatibilität:

- Zutreffende Bestimmungen (Normen, Gesetze)
- Kategorisierung nach ISO 10993-1
- Beschreibung des Medizinproduktes, dessen bestimmungsgemäßer Gebrauch, vorhersehbarer Missbrauch
- Risikoanalyse
 - Identifizierung von Merkmalen im Zusammenhang mit der biologischen Sicherheit
 - Identifizierung biologischer Gefahren, biologisch gefährlicher Situationen und potenzieller biologischer Schäden
 - Definition von Akzeptanzkriterien
 - Definition von Kriterien zur Bewertung der allgemeinen Schlussfolgerungen zur biologischen Sicherheit des Medizinprodukts;
- Risikoabschätzung
 - Datensammlung zu normativ geforderten Biologischen Effekten zur Bewertung
 - Füllen von Datenlücken
- Risikobewertung & Risikokontrolle

Allgemeine Aspekte

Charakterisierung des Produktes

Funktion

- welche Teile des Produktes haben Kontakt?
- Ist die Abgabe von Substanzen, Resorption von Materialien vorgesehen/ möglich?

Design

- Aus welchen Materialien besteht das Produkt?
- Welche Geometrien sind Bestandteil des Produktes?

Herstellung

- Welche Hilfsstoffe/Betriebsstoffe werden bei der Produktion verwendet?
- Welche Materialänderungen werden durch den Prozess verursacht?



Allgemeine Aspekte

Heranziehbare Daten

Datenquellen (vor/statt Tests)

- Materialspezifikationen
- Testberichte von Lieferanten/Materialherstellern
- Sicherheitsdatenblätter
- Chemische Analysen/ Prüfungen
- Literatur zu vergleichbaren Produkten/ Materialien

Datenanalyse

Prüfen auf Aktualität der Daten und Vergleichbarkeit der Anwendungsbedingungen oder der Prüfmethoden



Allgemeine Aspekte

Verwendung von klinischen Daten und Marktbeobachtungsdaten

Was zählt dazu?

Studienberichte

Wissenschaftliche Literatur

PMCF Berichte

PSUR

Vorraussetzung:

ähnliches Produkt

Spezifische Fragestellung zu biologischen Effekten/
identifizierten Gefahren

Dokumentation

Bewertung der Qualität



Klinische und Marktüberwachungsdaten bilden das tatsächliche Risiko ab.

Allgemeine Aspekte

Verwendung von klinischen Daten und Marktbeobachtungsdaten

- Ersatz von Biologischen Tests
- Bestätigung der Risikobewertung anhand von chemischen und biologischen Daten
- Reduzierung der Datengenerierung
- Hinweise auf unerwartete Reaktionen /Risiken
- Hinweise auf Trends
- Engere Kommunikation mit den verantwortlichen Kollegen/innen
- Anpassung der Prozesse



Die Daten können die bisherige biologische Risikobewertung in Frage stellen.

Allgemeine Aspekte

Prüflinge - Stabilität

Bei der Auswahl der Prüfmuster sind zu berücksichtigen

- Alterungsprozesse durch Lagerung und Klimaeinflüsse
- Degeneration bei Kontakt (inkl. Biodegeneration, mechanische Abnutzung)
- Verpackung und Transport (inkl. übertragbare Partikel und Inhaltsstoffe)

Gealterte Produkte sollten bei einigen Tests zusätzlich getestet und bewertet werden. Real gealterte Produkte sind bevorzugt zu testen (statt beschleunigt/künstlich gealterte).

Lagerzeit bei erhöhter Temp. \longrightarrow $t_{AA} = \frac{t_{sim}}{2^{\Delta T/10^\circ C}}$ (accelerated ageing time)

zu simulierende Zeit \longleftarrow t_{sim}

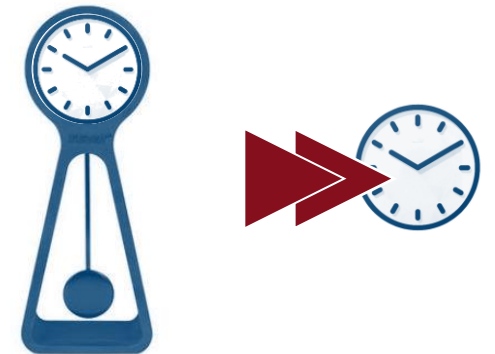
Temp-Diff. \longleftarrow ΔT

$\Delta T = \text{Testtemp.} - \text{max. Lager/Einsatztemp.}$

ISO 188 / DIN 53508 Kautschuk, Elastomere

ISO 11607-1 / ASTM F 1980 Verpackung (Sterilbarriere)

ASTM D4329, ASTM D4674, ASTM D208, ASTM F1164, ISO 4892-2, ISO 4892-3, ISO 7326 Alterung durch Umwelteinflüsse auf Kunststoffe



Allgemeine Aspekte

Probenauswahl

Repräsentativität

- Ungünstige Bedingungen (worst case)
- Berücksichtigung der Produktlebensdauer (life cycle, shelf life)
- Zusätzlich zu künstlich gealterten Mustern müssen immer natürlich gealterte (nach)geprüft werden
- Benötigte Oberfläche (Musterzahl)
- Rückverfolgbarkeit
- Serielle Produkte

Alterung, Verschleiß, Abbau

- Zustand bis zum Ablaufdatum berücksichtigen
- bei wiederverwendbaren Medizinprodukten die Aufarbeitungen einbeziehen
- Bei Implantaten mögliche Degeneration diskutieren
- Resorbierbar?



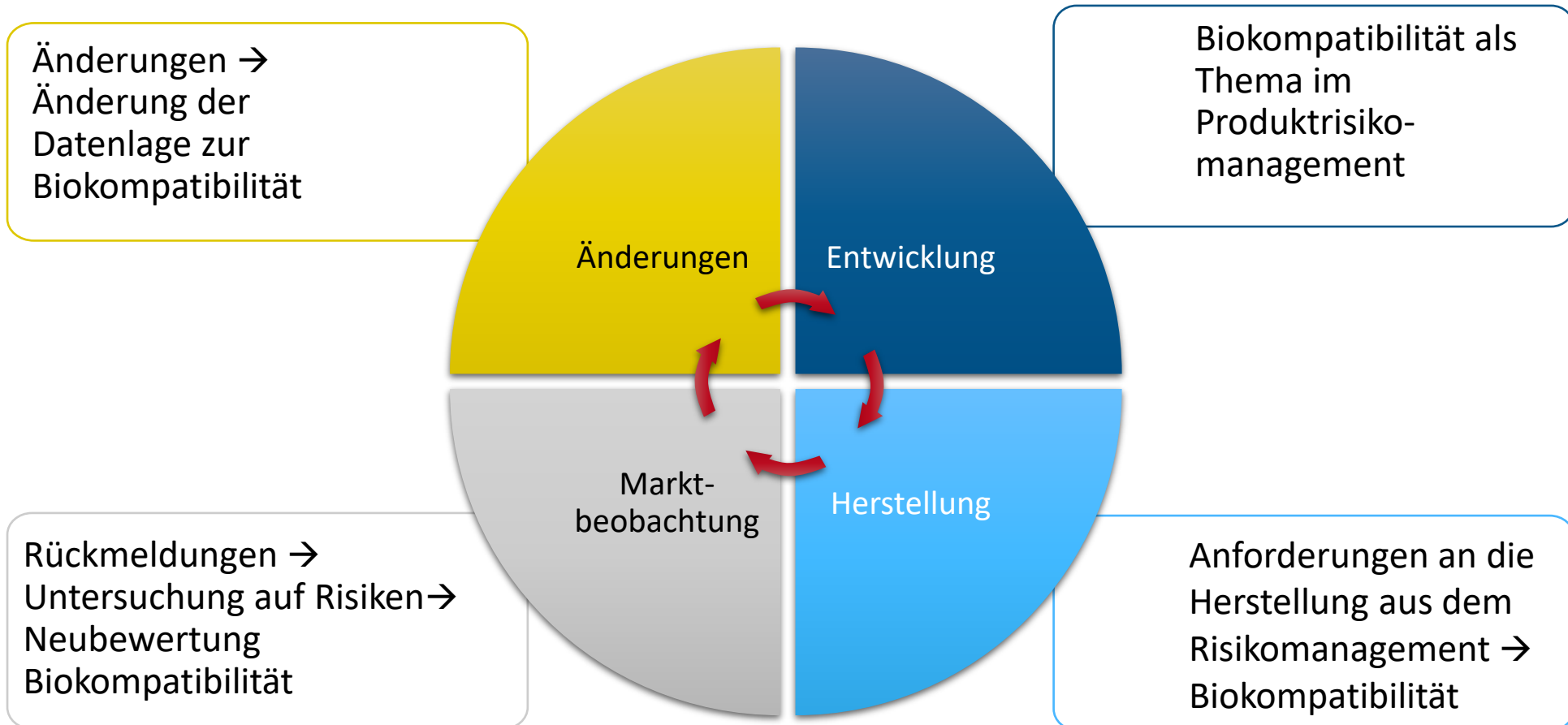
Pflichten - Inverkehrbringung mit MDR

- Informations- und Kennzeichnungspflicht nach MDR analog zu REACH (Art 31)
Gebrauchsanweisung bzw. Sicherheitsdatenblatt
- Ersatzstoffprüfung bzw. Rechtfertigung zum Einsatz des Gefahrstoffs
- Definition bzw. Ermittlung von Grenzwerten
- Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei CMR-, ED-, Nano-, allergenen oder sensibilisierenden Stoffen
- Ggf. Analyse der Inhaltsstoffe oder der extrahierbaren Bestandteile oder Validierung der Prozesse
- Gibt es Kontakt des Patienten oder Anwenders zum Produkt?
- Besteht eine Informationspflicht, insbesondere wg. Substanzen des Anhang XIV?
- Ist das Risiko beherrschbar?
- Biozid (BPR) oder Betriebsstoff (REACH) ?

https://noharm-europe.org/sites/default/files/documents-files/5152/01_SCALZO.pdf

Allgemeine Aspekte

Biokompatibilitätsbewertung im Produktlebenszyklus



Allgemeine Aspekte

Änderungsprozesse

Produktbezogene Änderungen (auch Änderungen im Herstellprozess) erfordern immer eine erneute Konformitätsbewertung des Produktes. Es ist zu prüfen, ob die Übereinstimmung mit den grundlegenden Anforderungen weiterhin gegeben ist.

Beispiele von Änderungen mit Einfluss auf Biokompatibilität:

- Änderungen im Herstellprozess: Neue Hilfsstoffe; Änderungen, die Einfluss auf die Materialbeständigkeit haben
- Änderungen der Geometrie, welche das für die Bewertung gewählte Studiendesign beeinflusst (Auswahl der Probe, Anzahl der Versuchstiere)
- Änderungen des Materials, neue Zusammensetzung, neue chemische/ biologische Eigenschaften
- Änderungen im bestimmungsgemäßen Gebrauch, neue Reinigungsmittel oder Desinfektionsmittel

Allgemeine Aspekte

Unterschiede

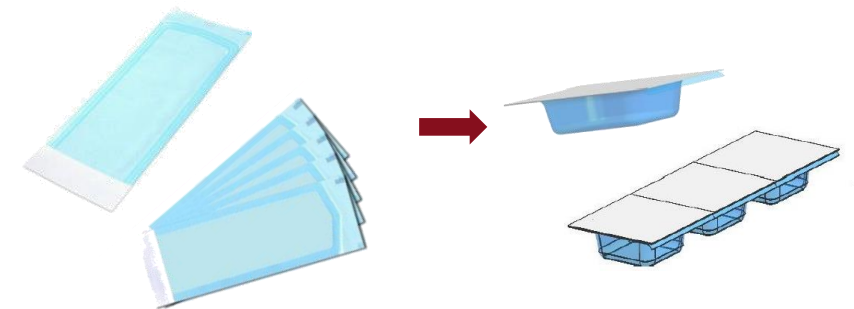
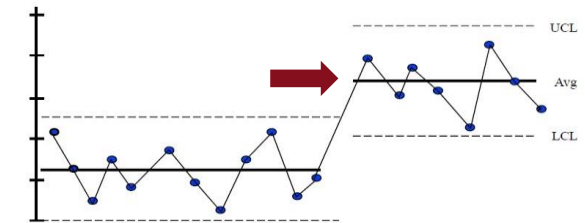
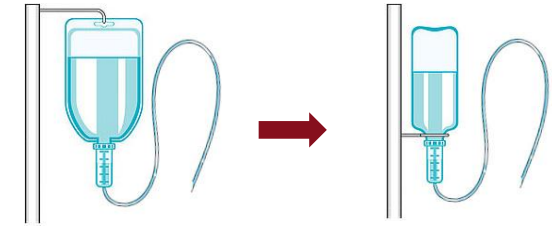
Bei einfachen Änderungen von

- Geometrie (z. B. Baugröße)
- Prozessparameter (Drehgeschwindigkeit, Formmaterial)
- Alternativmaterial (nur bei Ersatz durch gleichwertige Alternative)

kann durch Prüfung der Daten (Dokumente) und geringe Zahl an ausgewählten Tests die Biokompatibilität belegt werden. Zum Vorgehen gehört Risikoanalyse, Testplan und Bewertung aus klinischer Sicht.

Minimalste Belege für Unbedenklichkeit einer Änderung

- Datenvergleich anhand von Spezifikationen
- GC/MS-Analyse der extrahierbaren Inhaltsstoffe
- Zytotoxizitätstest
- Begründung



Allgemeine Aspekte

Materialkombination

Mögliche Risiken:

- Neue Prozesse und neue Materialien
- Einfluss durch Verarbeitung eines der Materialien
- Wechselwirkungen der verschiedenen Materialien

Änderungen ohne signifikante Einflüsse

- Neue Baugröße ist möglicherweise durch den Oberflächenbezug der Tests abgedeckt (vgl. Extraktionsverhältnis, Oberflächenbezug des Tests)
- Änderung führt zu geringerem Einfluss auf das Material (z.B. Temperatursenkung, Verkürzung Bearbeitungsdauer)

Änderungen gänzlich ohne Einflüsse

- Komponenten sind trotz Änderung ab einem Prozessschritt identisch (z.B. Konfektionsgröße, gleicher Artikel trotz Lieferantenwechsel)

Allgemeine Aspekte

Biokompatibilitätsbewertung im Produktlebenszyklus

Änderungen anzeigen

Neue Inhaltsstoffe oder
Prozessrückstände dokumentieren

Veränderte Exposition bewerten

Veränderte Toxikologie bewerten

Neue Risiken benennen

- 1. Welche Änderung ist genau erfolgt**
– Rezeptur? Prozess? Zusatzstoffe? Reinheitsgrad?
- 2. Welche neuen Risiken könnten dadurch entstehen**
– neue Inhaltsstoffe, andere Konzentrationen, Rückstände.
- 3. Welche Daten sind erforderlich**
– neue chemische Analyse? Literatur? toxikologische Neubewertung?
- 4. Wie überwachst du die Änderung über PMS/PMCF**
– Fokus auf biologisch relevante Auffälligkeiten.
- 5. Wie kommst du zu deiner Entscheidung**
– vollständige, schlüssige Begründung.
- 6. Was ist deine allgemeine Schlussfolgerung**

Allgemeine Aspekte

Dokumentation - Biologischer Bewertungsplan

Beschreibung des fertigen Medizinproduktes, dessen bestimmungsgemäßer Gebrauch, vorhersehbarer Missbrauch, Kontaktart, Kontaktdauer, Frequenz,

Identifizierung von Merkmalen im Zusammenhang mit der biologischen Sicherheit;

Identifizierung biologischer Gefahren, biologisch gefährlicher Situationen und potenzieller biologischer Schäden

Akzeptanzkriterien

Verfügbare Daten zur biologischen Sicherheit /Datenlückenanalyse

Strategie für die Biologische Bewertung

Kriterien zur Bewertung der allgemeinen Schlussfolgerungen zur biologischen Sicherheit des Medizinprodukts

Aspekte der biologischen Bewertung, die spezifische technische Kompetenzen erfordern (z. B. analytische Tests, biologische Tests, Toxikologie, Technik);

das für die biologische Bewertung zuständige Personal.

Allgemeine Aspekte

Dokumentation - Biologischer Bewertungsbericht

Erstellung durch kompetentes Personal (der Kompetenznachweis ist zu dokumentieren)

Akzeptanzkriterien gemäß dem biologischen Bewertungsplan;

die Übereinstimmung mit dem biologischen Bewertungsplan

wie jede für das Medizinprodukt relevante biologische Wirkung berücksichtigt wurde

Interpretation und
Bewertung von Daten

einschließlich historischer Informationen,
der Relevanz für das fertige Medizinprodukt und der
Ergebnisse relevanter physikalischer, chemischer oder biologischer Prüfungen

die Begründung für:

die Auswahl von Prüfungen oder den Verzicht auf Prüfungen oder beides oder
die Verwendung von nicht standardisierten Prüfverfahren, die in keinem Teil der ISO 10993-Reihe
beschrieben sind

die Ergebnisse der biologischen Risikobewertung und die damit verbundenen biologischen Risikoschätzungen

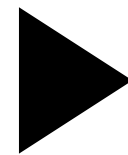
alle angewandten Maßnahmen zur biologischen Risikokontrolle

identifizierte verbleibende biologische Risiken und allgemeine Schlussfolgerungen zur biologischen Sicherheit für das Medizinprodukt.

To Do's

- ✓ Bedenke: Die Biologische Sicherheitsbewertung muss das Produkt über die ganze Lebenszeit abdecken
- ✓ Überprüfe die biologische Sicherheit bei jeder Änderung (z.B. Änderung in der Herstellung, dem Material oder der klinischen Anwendung)
- ✓ Folgende Dokumente sollten mindestens erstellt werden: Biologischer Bewertungsplan und Biologischer Bewertungsbericht





Anwendungsbeispiel

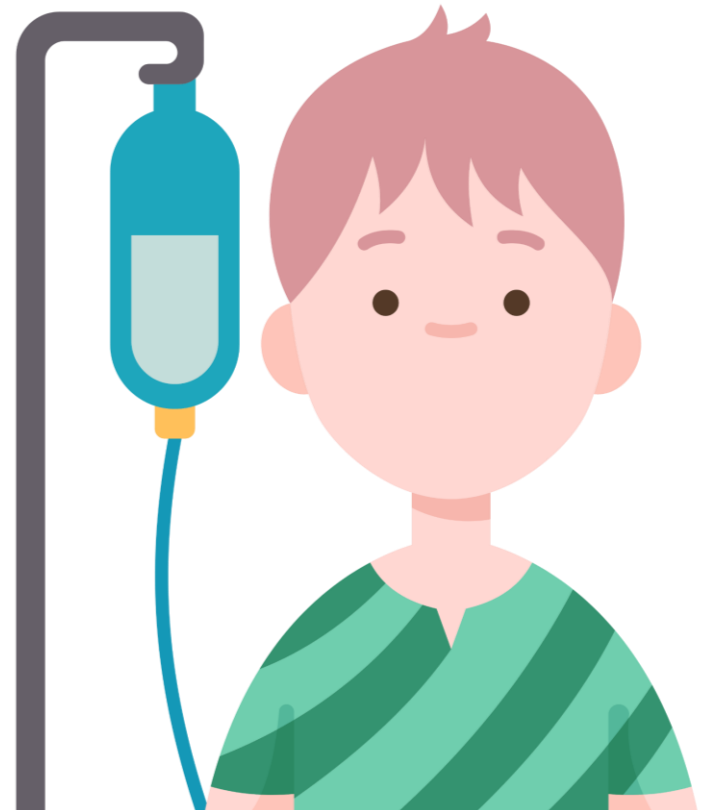
Konnektiver Schlauch aus PVC

Biologische Untersuchungen von MP verschiedener Kategorien (und. MDR-Klassen)

Infusionsbeutel

Sammelbeutel

- Äquivalenznachweis möglich?
- Auslassen systemischer Toxizität möglich?

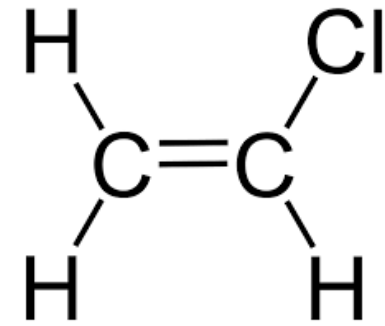


Materialzusammensetzung

Polyvinylchlorid ist ein thermoplastischer Kunststoff, der mittels Weichmacher elastisch gemacht wird

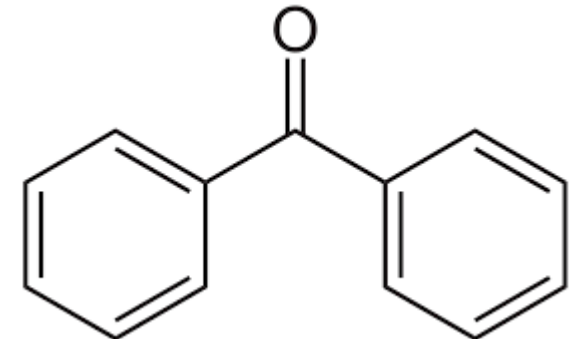
Folgende Verunreinigungen und Prozessadditive stehen auf dem Prüfstand:

- Vinylchlorid (Monomer)
- Cadmium (Katalysator)
- Lead (Katalysator)
- Benzophenone (UV-Stabilisator)



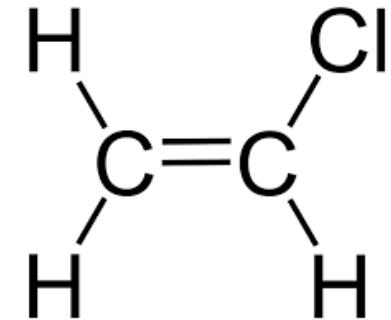
Pb⁺

Cd⁺⁺



Toxikologisches Potential: Vinylchlorid

Toxikologischer Endpunkt	Eigenschaften
Klassifizierung nach CLP	Carcinogenic Cat 1B
Irritation	Datenlücke
Sensitization	Datenlücke
Acute systemic toxicity	LD50 >4000 mg/kg bw
Repeated dose systemic toxicity	NOAEL: 30 mg/kg bw
Genotoxicity	HPRT Test: positiv mit metabolischer Aktivierung AMES Test: positiv mit und ohne metabolische Aktivierung
Carcinogenicity	Carcinogenic in humans



Name: Chloroethylene
CAS number: 75-01-4

<https://echa.europa.eu/de/substance-information/-/substanceinfo/100.000.756>

Haben Sie weitere Fragen?

Wir helfen Ihnen gerne!



Dr. Alexandra Deters
Toxicologist

+49 451 80850360
alexandra.deters@qtec-group.com



Ihr Partner in der Medizintechnik - Serviceübersicht

Profitieren Sie von unseren Experten und holen Sie sich die Unterstützung, die Sie benötigen.

Erstellung der Teststrategie

Wir helfen Ihnen bei produkt-spezifischen Planung von Versuchen

Datenlücken-analyse

Gemeinsam mit Ihnen prüfen wir, ob ihre Bewertung dem Stand der Technik entspricht

Studien-monitoring

Wir übernehmen für Sie die Kommunikation mit den Laboren und prüfen die Studienpläne und Reports

Dokumentation

Wir erstellen für Sie den BEP und oder BER nach aktuellen Normen und in Übereinstimmung mit der MDR