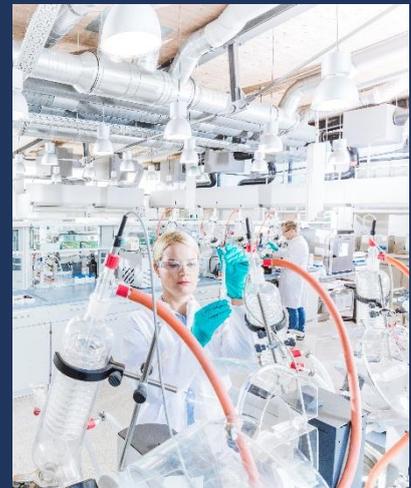


Chemische Charakterisierung nach ISO 10993-18

Die chemische Charakterisierung von Medizinprodukten gemäß ISO 10993-18 stellt einen essenziellen Bestandteil der biologischen Beurteilung und Risikobewertung von Medizinprodukten dar. Sie dient als Grundlage für die Entscheidung, ob und welche weiterführenden biokompatibilitätsbezogenen Prüfungen notwendig sind, und bildet somit einen integralen Teil der Gesamtheit der Biokompatibilitätsuntersuchungen im Sinne der Normenreihe ISO 10993.



Regulatorischer Hintergrund

Bei der Zulassung eines Medizinprodukts müssen die grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen (engl. *general safety and performance requirements*, GSPR) erfüllt werden. Dass diese Anforderungen erfüllt sind, wird durch eine Konformitätserklärung bestätigt. Diese erfolgt durch eine zuvor durchgeführte Konformitätsbewertung, deren Grundlage die technische Dokumentation ist.

Im Rahmen der technischen Dokumentation muss die Biokompatibilität des Medizinprodukts nachgewiesen werden. Der Nachweis der Biokompatibilität erfolgt gemäß der harmonisierten Normenreihe ISO 10993 für Medizinprodukte mit direktem und indirektem Kontakt zu Menschen.

Relevanz der ISO 10993-18 innerhalb der Biokompatibilitätsbewertung

Im Rahmen der Biokompatibilitätsbewertung eines Medizinprodukts verfolgt die ISO 10993-Serie einen risikobasierten Ansatz. Die chemische Charakterisierung (ISO 10993-18) spielt hierbei eine Schlüsselrolle, da sie die chemische Zusammensetzung des Medizinprodukts aufschlüsselt und potenziell toxikologisch relevante Substanzen identifiziert, die in Kontakt mit dem Körper treten könnten. Das Ziel der Untersuchung besteht darin, aus den gewonnenen chemischen Daten eine toxikologische Risikobewertung (engl. *toxicological risk assessment*, TRA) durchzuführen. Diese wird gemäß ISO 10993-17 durchgeführt und bewertet das Risiko von identifizierten Substanzen anhand bekannter toxikologischer Grenzwerte. Auf diese Weise können unnötige in-vivo-Tests (Tierversuche) vermieden werden.

Technische Anforderungen

Damit eine aussagekräftige und belastbare toxikologische Risikobewertung durchgeführt werden kann, muss zuvor eine qualitativ hochwertige und vollumfängliche chemische Charakterisierung erfolgen. Dafür ist es notwendig das gesamte chemische Spektrum abzubilden. Dies erfolgt über eine Einordnung in verschiedene Substanzklassen:

Leicht-flüchtige Substanzen (VOC): Siedepunkt < 250 °C

Substanzen mit einem niedrigen Siedepunkt und einer hohen Flüchtigkeit. Aufgrund dieser Eigenschaften eignen sich für die Untersuchung milde Analysetechniken wie die Gaschromatographie (GC-MS)

Typische Beispiele: Lösemittel wie Toluol, Ethanol, Aceton, Acetonitril.

Semi-flüchtige Substanzen (SVOC): Siedepunkt 250 – 400 °C

Substanzen mit einer komplexeren Molekülstruktur, wie etwa Weichmacher oder unterschiedliche Additive. Aufgrund der mittleren Flüchtigkeit kommen hier sowohl gaschromatographische (GC-MS) als auch flüssigchromatographische (LC-MS) Analysetechniken zum Einsatz.

Typische Beispiele: Phthalate, Phenole, Bisphenole, Pestizide.

Nicht-flüchtige Substanzen (NVOC): Siedepunkt > 400 °C

Substanzen mit einer großen Molekülmasse und einer komplexen Struktur. Dadurch haben diese Substanzen häufig einen sehr hohen Siedepunkt und lassen sich nicht mittels Gaschromatographie separieren. Hier werden verschiedene flüssigchromatographische Analysetechniken (LC-MS) verwendet.

Typische Beispiele: Oligomere, schwer-flüchtige Additive.

Anorganische Substanzen (Metalle): werden nicht über den Siedepunkt klassifiziert

Die Untersuchung von Metallen erfolgt über die induktiv-gekoppelte Plasma Massenspektrometrie (ICP-MS) nach einem Säureaufschluss oder wässriger Extraktion.

Typische Beispiele: alle metallischen Materialien und/oder Komponenten

Fazit

Die chemische Charakterisierung gemäß ISO 10993-18 ist ein zentraler Bestandteil der Biokompatibilitätsbewertung von Medizinprodukten und bildet die Grundlage für eine toxikologische Risikobewertung. Sie dient dazu, potenziell kritische Substanzen zu identifizieren, um unnötige Tierversuche zu vermeiden. Eine qualitativ hochwertige Analyse erfordert die Erfassung des gesamten chemischen Spektrums, einschließlich flüchtiger, semi-flüchtiger, nicht-flüchtiger sowie anorganischer Substanzen.

Beschreibung der Prüfung

Zur Bestimmung herauslösbarer Substanzen (eng. *Extractables & Leachables*) wird ein Medizinprodukt in wässriger Lösung, in semipolaren und/oder unpolaren Lösemitteln extrahiert. Die Extraktionsbedingungen ergeben sich aus der Anwendung, Kontaktart und Kontaktdauer des Produkts.

Die Analytische Beurteilungsschwelle (engl. *analytical evaluation threshold*, AET) wird produktspezifisch berechnet und definiert ab welcher Konzentration eine herauslösbare Substanz identifiziert und toxikologisch bewertet werden muss.

Anschließend erfolgt ein semi-quantitatives Screening mittels unterschiedlicher Analysemethoden. Über einen Abgleich mit kalibrierten Daten und Datenbanken werden die detektierten Substanzen identifiziert. Die semi-quantitative Bestimmung erfolgt über Referenzsubstanzen (Surrogate).

Die Bestimmung der extrahierbaren elementaren Substanzen erfolgt an wässrigen Extrakten über ICP-MS anhand entsprechender Elementstandards.

Der Prüfbericht enthält

- Berechnung des AET-Werts (Analytische Beurteilungsschwelle) in Abhängigkeit von der Anwendung des Produkts
- Auflistung der extrahierbaren chemischen Substanzen oberhalb des AET-Werts inkl. Identifikationskategorie und semi-quantitativer Konzentrationsangabe

Anforderungen an das Prüfmuster

Allgemein

- Vorzugsweise Endprodukte in Originalverpackung zur Prüfung einsenden
- Analyse erfolgt in der Regel am Gesamtprodukt, auf Wunsch können Komponenten separat oder einzeln analysiert werden
- Beim Versenden von mehreren Mustern darauf achten, dass Inhaltsstoffe nicht auf andere Muster übergehen (separat verpacken)
- Ausreichend genaue Bezeichnung (Name, Materialzusammensetzung, Artikelnummer, UDI etc.) des Prüfmusters zur Verfügung stellen

Materialmenge

- In der Regel 1 Produkt je Extraktionsmittel und Analysetechnik

Prüfdauer

- In der Regel etwa 20-30 Arbeitstage (je nach gewünschter Analysetechnik); Terminbestätigung nach Prüfmuster-Eingang

