

# Ethylenoxid in Medical Devices

**MEDICAL DEVICES** Die UFAG Laboratorien AG hat das analytische Verfahren zur Bestimmung von Ethylenoxid-Rückständen in Medizinalprodukten optimiert und bieten neben der analytischen Dienstleistung auch Consulting zu dieser Norm an.

In der modernen Medizinaltechnik werden heute Produkte verwendet, die aufgrund ihrer Thermolabilität nicht im Dampfraum sterilisiert werden können. Die Sterilisation dieser Medical Devices erfolgt gewöhnlich durch eine Ethylenoxidexposition. Diese Methode ist als die Standardmethode auf diesem Gebiet fest etabliert.

Der Prozess der Ethylenoxid-Sterilisation dauert ca. 2 Stunden und bietet zwei Hauptvorteile. Zum einen ist das Ethylenoxid-Molekül kleiner als Wasser oder Formaldehyd und besitzt daher gute Penetrationsfähigkeiten, zum anderen wirkt Ethylenoxid bereits bei niedrigen Temperaturen sterilisierend. Die gute Penetrationsfähigkeit des Ethylenoxids in Zellen ermöglicht

die Exponierung von DNA, Proteine, Vitamine und Enzyme gegenüber EO. Die Abtötung von Mikroorganismen erfolgt chemisch durch eine Alkylierungsreaktion der genannten Moleküle.

Neben den Vorteilen dieser Sterilisationsmethode gibt es aber auch Nachteile. Der Prozess dauert länger als eine Hitzesterilisation und die Toxizität des Ethylenoxids erfordert zusätzliche Massnahmen zur Entgasung des sterilisierten Medizinalprodukts. Nach der Sterilisation folgt daher eine zu validierende mehrstündige Belüftungsphase, um Ethylenoxid-Rückstände am Material zu eliminieren. Anschliessend müssen die Produkte hinsichtlich Ethylenoxid und Ethylenchlorhydrin, ein Abbauprodukt des Ethylenoxids, analytisch untersucht werden.

Bei der Beurteilung von Medizinprodukten ist die Anwendung der Europäischen Norm 10933 massgeblich. Innerhalb dieser Norm gilt das Kapitel 10933-7 als Leitfaden für



Bilder: zvg

Probenvorbereitung im Labor (oben);  
Medical Devices (Beispiele) (rechts oben);  
GC-FID-Analyse (rechts).

## Tabelle Grenzwerte

Kontaktart	Grenzwert	Grenzwert
	Ethylenoxid	Ethylenchlorhydrin
kurzzeitiger Kontakt bis 24 h	4 mg/Tag	9 mg/Tag
längerer Kontakt mehr als 24 h, bis zu 30 Tagen	4 mg für 24h	9 mg für 24 h
Dauerkontakt mehr als 30 Tage	60 mg für 30 Tage	60 mg für 30 Tage
	4 mg für 24h	9 mg für 24h
	60 mg für 30 Tage	60 mg in 30 Tage
	2,5 g auf Lebenszeit	10 g auf Lebenszeit

Anzeige

- Aufbereitungsanlagen ▶
- Dosierpumpen ▶
- Lager- & Dosierstationen ▶
- Prozess- & Lagerbehälter ▶
- Rührwerke ▶
- Chlorgasdosierung ▶
- Chlordioxidanlagen ▶



**Lager- und Dosierstationen:**  
 ▶ mehr Sicherheit  
 ▶ mehr Wirtschaftlichkeit  
 in der Chemikaliendosierung

IFAT 2008 Halle 3 | Stand 207

die Bestimmung von Resten an Ethylenoxid in Medizinalprodukten. Dieses Kapitel ist gegenwärtig im Draft-Status und wird voraussichtlich in den nächsten Monaten aktiv gesetzt.

Innerhalb dieser Norm sind die zulässigen Analysenverfahren und Grenzwerte für Restethylenoxid und dessen Abbauprodukt Ethylenchlorhydrin geregelt. Um nun ein Medizinalprodukt in den Markt bringen zu dürfen, sind die Hersteller darauf verpflichtet, die Rückstände anhand der Norm 10933-7 analytisch zu prüfen. In der Praxis ist es oft so, dass die Hersteller von Medizinalprodukten sowohl die Ethylenoxid-Sterilisation als auch die Ethylenoxid-Rückstandsanalytik an spezialisierte Partnerunternehmen outsourcen. Der Logistikprozess zwischen Herstellung eines

schen Belüften und Analyse mit Trockeneis zu konservieren, um Verdampfungsverluste möglichst zu umgehen. Die Durchführung der Analyse geschieht mittels Extraktion. Dabei unterscheidet man zwischen zwei Verfahren:

► **Extraktion durch simulierte Anwendung:** Hierbei soll der normale Gebrauch des Medizinalprodukts am Patienten simuliert werden. Hierbei werden Produkte, die mit Blut in Berührung kommen oder für den parenteralen Gebrauch bestimmt sind, mit Wasser extrahiert, indem die Flüssigkeitswege gespült werden. Die Proben werden für eine Zeitdauer, die der maximal vorgesehenen Dauer des Einmalgebrauchs entspricht, inkubiert. Medizinalprodukte, die sich bei der Verwendung vollständig oder auch nur teilweise im Körper befinden, werden gewöhnlich bei 37°C über einen Zeitraum von 24 Stunden extrahiert. Hingegen werden Produkte, die keinen unmittelbaren Körperkontakt haben, bei 25°C der Extraktion unterzogen.

► **Erschöpfende Extraktion:** Es ist eine Alternative zur simulierten Anwendung. Das Verfahren hat zum Ziel, den gesamten Rückstandsgehalt eines Medizinalprodukts zu ermitteln. Bei dieser Art Analyse wird solange extrahiert bis weniger als 10% des bei der Erstextraktion festgestellten Gehalts erhalten wird bzw die analytischen Daten auf keinen signifikanten Anstieg im kumulierten Restgehalt hinweisen. Dieses Verfahren wird vor allem bei Implantaten verwendet, also bei Medical Devices, die über einen längeren Zeitraum im Körper bleiben.

Im Gegensatz zur simulierten Anwendung werden bei diesem Verfahren keine Ethylenoxidgehalte für ein bestimmtes Zeitintervall ermittelt. Deshalb ist zu beachten, dass die vorgegebenen Grenzwerte für den Kontakt von 24 h und 30 Tagen eingehalten werden. Im Falle der Nichteinhaltung der vorgegebenen Grenzwerte ist eine weitere Analyse mit simulierter Anwendung erforderlich (siehe u.a. Abschnitt Grenzwerte).

Die Analyse erfolgt dann mittels GC-FID.

Die Wahl des Extraktionssystems erfolgt hinsichtlich der Verwendung im alltäglichen Gebrauch. Als Regel gilt, dass das gewählte Extraktionsverfahren den routinemässigen Gebrauch des Medizinalprodukts im Klinikalltag wiedergeben soll. Nach der Wahl des idealsten Extraktionsverfahrens ist zu prüfen, mit welchem Extraktionsvolumen eine möglichst grosse



Medizinalprodukts, die Sterilisation und die darauf folgende Analytik läuft im Einzelnen folgendermassen ab: Nach der Herstellung eines Batches werden die Medizinalprodukte an Partnerfirmen versendet, die die Sterilisation im Lohnauftrag durchführen. Nach der Sterilisation erfolgt eine Belüftungsphase. Anschliessend werden dann die Proben per Kurier an spezialisierte Dienstleistungslabors gesendet. Diese führen die analytische Prüfung von Restmengen an Ethylenoxid und Epichlorhydrin durch. In der Praxis hat es sich als zweckmässig erwiesen, die Proben zwi-



Laborbedarf \_ Life Science \_ Chemikalien



**Der neue Katalog ist da!**

**1528 Seiten mit allem, was Sie täglich brauchen.**

**Gleich anfordern!**

**www.carlroth.ch**  
mit Neuheiten & Sonderangeboten

**Schlaue Laborfüchse bestellen bei ROTH**

**ROTH AG**  
Christoph Merian-Ring 7 4153 Reinach  
Tel: 061/712 11 60 Fax: 061/712 20 21  
E-Mail: info@carlroth.ch Internet: www.carlroth.ch





Extraktionsverfahren (links). Auswertung und Review der Resultate (rechts).

Extraktionswirkung erzielt wird, um die analytische Nachweisempfindlichkeit der Methode zu optimieren. Hierbei spielt das Verhältnis des Extraktionsvolumens und der Grösse/Gewicht der Probe eine entscheidende Rolle.

Für die Bestimmung der maximal zulässigen Tagesdosis von Ethylenoxid und Ethylenchlorhydrin eines Medizinalprodukts im Klinikgebrauch sind die Produkte in drei Expositionskategorien eingeteilt (siehe Seite 73, Tabelle Grenzwerte).

Aufgrund des ermittelten Gehalts an Ethylenoxid und Ethylenchlorhydrin in einer bestimmten Probenmenge/Extraktionsverhältnis kann daraus die Konzentration an Ethylenoxid eines einzelnen Medizinalprodukts ermittelt werden. Anhand des vorgegebenen Verwendungszwecks im Klinikalltag kann der Analytiker nun ermitteln ob die vorgegebenen Grenzwerte der Produktkategorie eingehalten werden und damit der Schutz sowohl des Patienten als auch des Klinikpersonals gewährleistet ist.

Weiterführende Informationen:

Dr. Rainer Walz, Leiter Analytik Pharma,  
UFAG Laboratorien AG, CH-6210 Sursee  
Tel. +41 (0)41 926 83 30  
Fax +41 (0)41 926 83 40  
www.ufag-laboratorien.ch

Neben der Norm 10933-7 existieren noch weitere Normen zur Sterilisation von Medizinalprodukten, u.a. mit Mikrobiologischen Verfahren. Mehr Informationen darüber werden in einer späteren Ausgabe publiziert.



**Sicherheit durch Containment**



**Eine erfolgreiche Symbiose**

Skanair Sicherheits-Workstation HFC-S MT:  
präzises Wägen und Personenschutz im  
Umgang mit aktiven und toxischen Substanzen.



**Skan AG**  
Postfach  
4009 Basel, Schweiz  
Tel. 061 485 44 44  
Fax 061 485 44 45  
info@skan.ch  
www.skan.ch

## Praktische Statistik-Kurse mit Excel!

**aicos**

**Visualisierung von Labordaten mit Excel** 15.–16.4.08  
**Analyse von Labordaten mit Excel** 2.–3.6.08

- Alle Methoden werden mit praxisorientierten Beispielen illustriert und direkt am PC geübt.
- Kein mathematischer Formalismus.
- Kursort: Basel. **Les cours sont aussi disponibles en français.**

**Statist. Versuchsplanung & Optimierung am PC**  
**Teil A: 23.–24.4.08:** Grundbegriffe, Screening, Modellierung, faktorielle fraktionierte & Optimierungspläne, grafische Auswertung.  
**Teil B: 10.–11.6.08:** Optim. von mehreren Zielgrößen & von Mischverhältnissen, optimale Pläne, eigene spezifizierete Experimente.

**Robust Design & Taguchi-Methode** 23.–24.6.08  
**Statistische Qualitäts- und Prozesskontrolle** 4.6.08  
**Analyse von Stabilitäts- und Lebensdauerdaten** 25.–26.6.08  
**SIX SIGMA GREEN BELT** 19.–23.5.08  
**Prozessoptimierung und -überwachung für PAT** 28.–29.4.08  
**Neuronale Netze und genet. Algorithmen in Praxis** 14.5.08  
**Data Mining mit CART-Entscheidungsbäumen** 5.–6.6.08  
**Analyse von Materialflüssen mittels Simulation** 21.–22.4.08

**Weitere Kurse sind auch verfügbar!** Für mehr Information:  
 AICOS Technologies AG, Efringerstrasse 32, CH-4057 Basel,  
 Tel. 061 686 98 76, Fax 061 686 98 88, E-mail: info@aicos.com **www.aicos.com**

**Werten Sie Ihre Daten optimal aus!**

**mit Übungen am PC bei den meisten Kursen**