

# Methoden zur Bestimmung von Prozesschemikalienrückständen nach der Aufbereitung

Georg Rohm, Dr. Matthias Tschoerner, Stefanie Lohse

# Spurensuche...



**Richtlinien / (EU)VO**

**Prozesschemikalien**

**Rückstandsanalytik von Tensiden**

**Ergebnisse und Zytotoxizität**

- Rückstandsanalytik in der Reinigungsvalidierung am Beispiel von Tensiden bei der Aufbereitung von Medizinprodukten

# VO (EU) 2017/745 EP über Medizinprodukte

Prozesschemikalien zur Aufbereitung von Medizinprodukten müssen in EU nach der Europäischen Medizinprodukte VO **entwickelt, geprüft und hergestellt** werden.

*MDR - Artikel 2*

## **Begriffsbestimmungen:**

...

*„Die folgenden Produkte gelten ebenfalls als Medizinprodukte:*

...

*— Produkte, die speziell für die Reinigung, Desinfektion oder Sterilisation der in Artikel 1 Absatz 4 genannten Produkte und der in Absatz 1 dieses Spiegelstrichs genannten Produkte bestimmt sind. ...*

# KRINKO-BfArM-Empfehlung 2012

**... Parameter, die zur Risikobeherrschung im Rahmen der Validierung des Aufbereitungsprozesses erforderlichenfalls zu berücksichtigen sind, können z.B. sein:**

Rückstände ... von Prozesschemikalien (wie Reinigungs-, Desinfektions-, Sterilisiermittel),

## **Spülung und Trocknung:**

Reinigungs- und Desinfektionsmittellösungen müssen ... bis zu dem vom Hersteller tolerierbaren Grenzwert entfernt werden ...

Für ... prozessbedingt verbleibende Prozesschemikalien ... sind ggf. vom Hersteller Angaben zu tolerierbaren Restmengen anzugeben. Ggf. sind die Nachweisverfahren vom Hersteller ... zur Verfügung zu stellen.

# EN ISO 15883-1

## 4.4 Spülen

### 4.4.1

Das RDG muss mit einer Spülstufe ausgerüstet sein, die die Konzentration der Prozesschemikalien auf der Beladung auf einen Grad herabsetzt, der die für die vorgesehene Verwendung der Produkte die vom Hersteller oder Lieferanten der Prozesschemikalie(n) als unbedenklich festgelegte Konzentration nicht überschreitet.

### 4.4.2

Das Spülen muss als abgeschlossen angesehen werden, wenn bei Prüfung nach 6.10.4 und den einschlägigen Folgeteilen von ISO 15883 die Reduzierung der Prozesschemikalien ermittelt ist und nachgewiesen wurde, dass sie für die vorgesehene Verwendung der Beladung hinreichend ist.

# EN ISO 15883-1

## 4.6 Prozesschemikalien

... Daten zur höchstzulässigen Restkonzentration auf den Produkten und das zur Bestimmung der Verfahrensrückstände zu verwendende Nachweisverfahren ...

Die festgelegten Probenahme- und Analyseverfahren müssen es ermöglichen, das Vorhandensein der Prozesschemikalien in Konzentrationen nachzuweisen, die unterhalb der als potenziell gefährdend festgelegten, d. h. der höchstzulässigen Konzentration liegen.

### 6.10.4.2 Arbeitsablauf

...

Es ist eine Analyse des Nachspülwassers und am Modellprodukt nach dem vom Hersteller empfohlenen Methode durchzuführen.

# Prozesschemikalien

- Reinigungsmittel
- Neutralisationsmittel
- Nachspülmittel
- Desinfektionsmittel
- Pflegemittel



# Prozesschemikalien



***Residuals on medical devices following reprocessing.*** Martiny H, Floss H, J Hosp Infect 2001, 48, Suppl A: 88-92

***Automated method for determination of glutardialdehyde residues in flexible endoscopes after disinfection.*** Emmrich M, Floss H, Zühlsdorf B, Martiny H, J. Chromatogr. 2003, B 795, 363-370.

***Aldehyde residues on endoscopes - practical values and allowable limits.*** van Drongelen A W, de Bruijn A C P, Janssen P J C M, Orzechowski T J H, de Jong W H, Geertsma R E, Hygiene und Medizin 2006, 31 (10): 449-457.

***Glutaraldahyde residues in flexible endoscopes.*** Part I: Method development. Emmrich M, Bloß R, Martiny H, ZentrSteril 2014, 22(1):46-49

***Glutaraldahyde residues in flexible endoscopes.*** Part II: Analytical method and factors for detection of GA residues. Emmrich M, Bloß R, Martiny H, ZentrSteril 2014; 22(2):84-87

***Beurteilung der Biokompatibilität von Prozesschemikalien zur Aufbereitung medizinischer Instrumente.*** Biering H, Zentr Steril 2013, 21(1): 28-32

# Rückstandsanalytik von Tensiden

amphotere Tenside

anionische Tenside

kationische Tenside

nichtionische Tenside

## Klassische Methoden:

- IR
- MBAS
- Titration (Epton, reverse)
- Dünnschichtchromatographie
- Gravimetrie (Ionentauscher)
- BiAS (Potentiometrisch)

Nur noch historisches Interesse.

# Rückstandsanalytik von Tensiden

## Beispiele:

### Nichtionische Tenside

Alkyalkoxylate:  $R-O-[EO]_x-[PO]_y-H$   
(Native/Ziegler)

Ethoxylierte:

Fettsäureester:  $R-C(O)-[EO]_x-[PO]_y-OH$

Fettsäureamide:  $R-C(O)-NR-[EO]_x-[PO]_y-H$

Fettaminethoxylate:  $R-NH-[EO]_x-[PO]_y-H$

Polyamine:  $R-NH-[[CH_2]_x-NH]_y-H$

Alkylpolyglycoside:  $R-O-[C_6H_9O_5]_x-H$

Guerbetalkohole, alkoxyliert

## Herausforderung:

### Identifizierung + Quantifizierung



- Heterogene Stoffklassen
- Elemente „nur“ C, H, O und (S, N)
- Eigenschaften strukturbestimmt

# Rückstandsanalytik von Tensiden

## Surfactants

# E

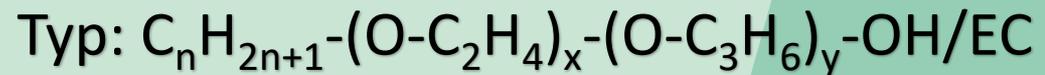
- Agnique®
- Araphen®
- Arlypon®
- Crafol®
- Degressal®
- Dehydem®
- Dehydol®
- Dehypon®
- Dehypound®
- Dehyquart®
- Dehyton®
- Demelan®
- Disponil®
- Deriphat®
- Emulan®
- GlucoPON®
- Lutensol®
- Lutensit®
- Maranil®
- Plantatex®
- Plurafac®
- Pluriol®
- Pluronic®
- Quadrol®
- SulfoPON®
- Texal®
- Texapon®
- Tresolit®

® = Registered trademark of BASF SE

## Plurafac® LF types

Plurafac LF 120	Plurafac LF 403
Plurafac LF 131	Plurafac LF 404
Plurafac LF 132	Plurafac LF 405
Plurafac LF 220	Plurafac LF 431
Plurafac LF 221	Plurafac LF 500
Plurafac LF 223	Plurafac LF 600
Plurafac LF 224	Plurafac LF 711
Plurafac LF 226	Plurafac LF 731
Plurafac LF 231	Plurafac LF 7319
Plurafac LF 300	Plurafac LF 900
Plurafac LF 301	Plurafac LF 901
Plurafac LF 303	Plurafac LF 1300
Plurafac LF 305	Plurafac LF 1430
Plurafac LF 400	Plurafac LF 1530
Plurafac LF 401	

Low-foaming nonionic surfactants



**BASF**  
The Chemical Company

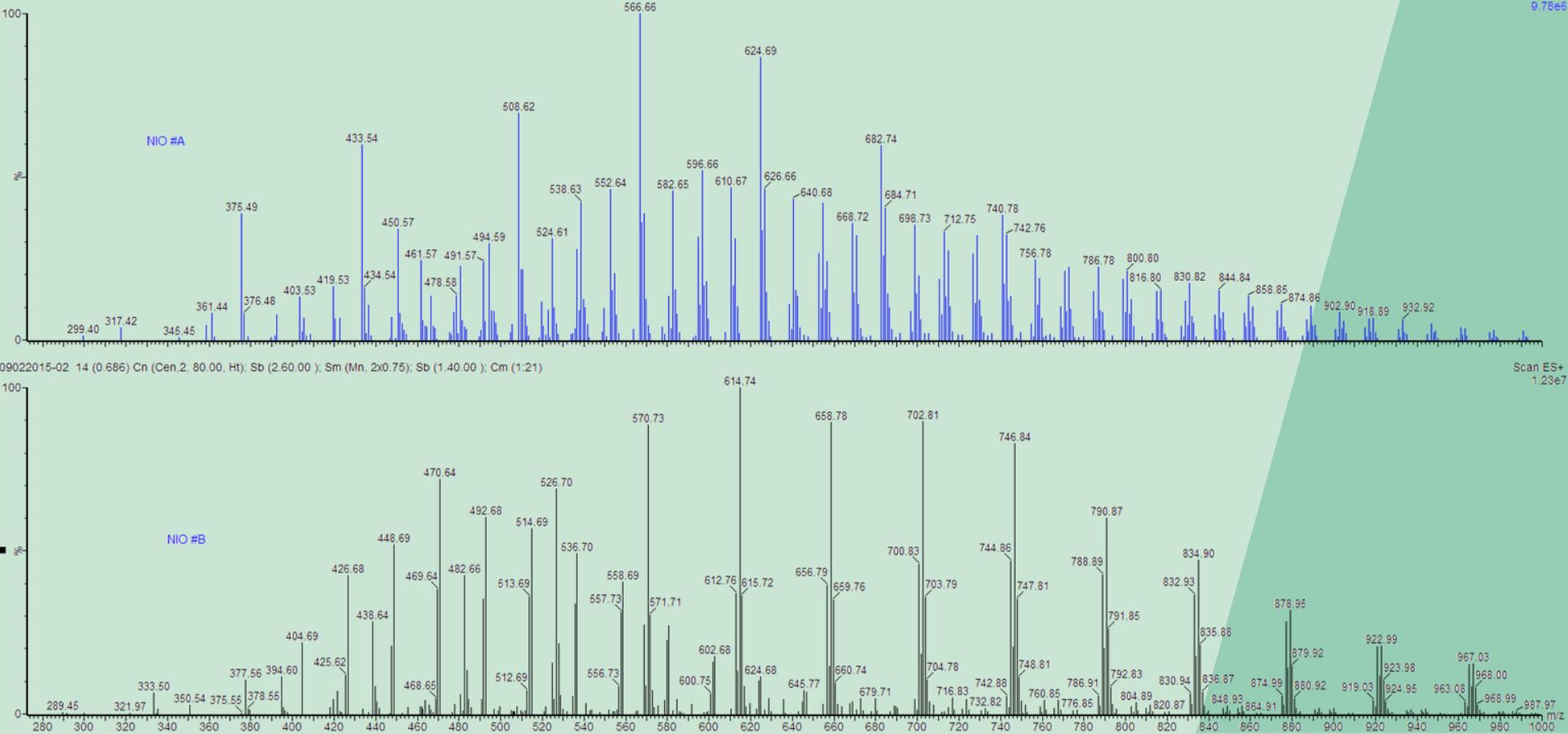
# Rückstandsanalytik von Tensiden

## Instrumentelle Analytik

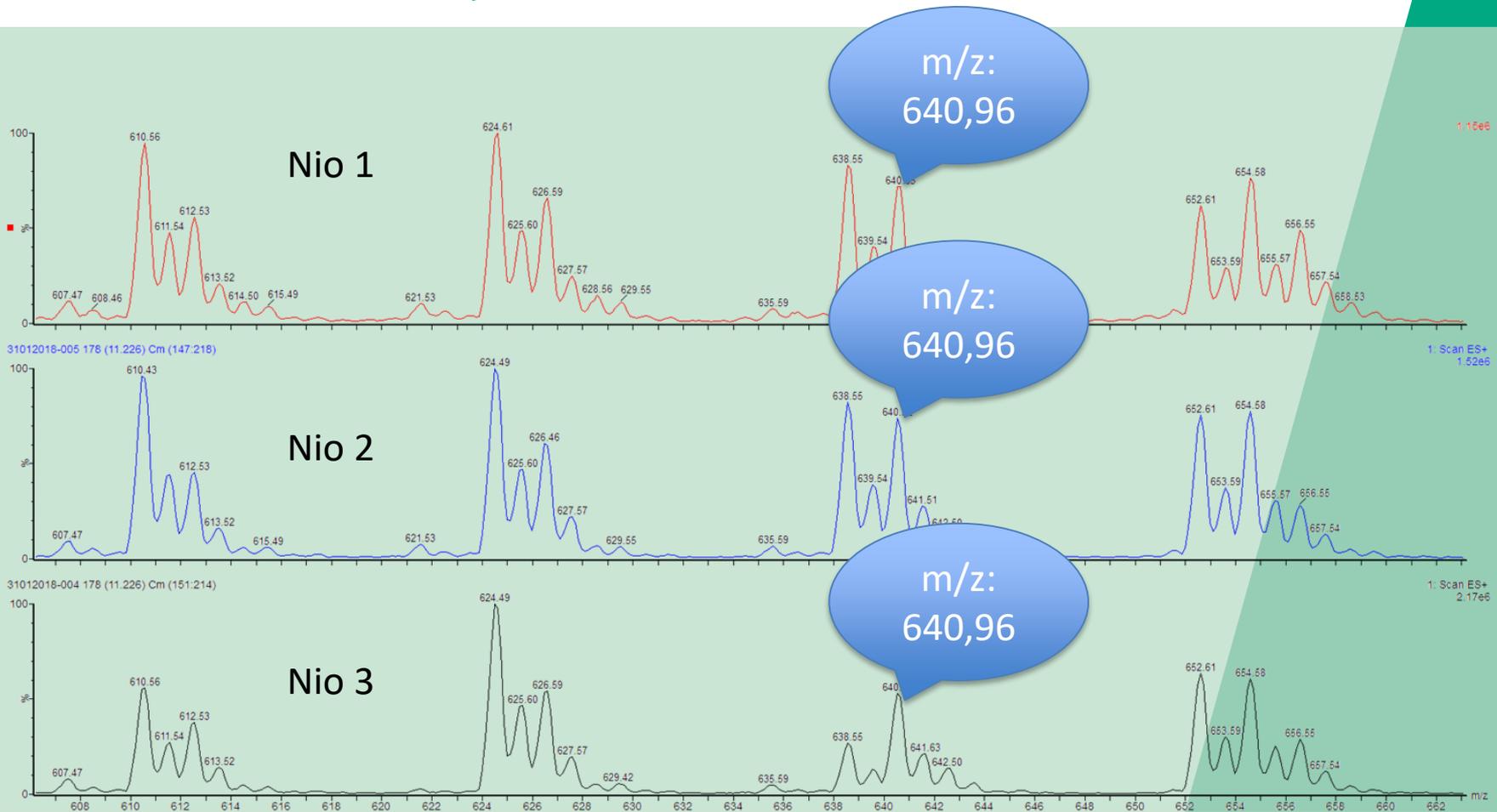
- LC-MS
- LC-Triple Quad MS/MS (Triple-Quadrupol-Massenspektrometer)
- LC-Q-TOF MS/MS (Quadrupole Time-of-Flight-Massenspektrometer)
- LC-Ion Trap MS/MS (Ion-Trap-Massenspektrometer)



# Rückstandsanalytik von Tensiden



# Rückstandsanalytik von Tensiden



# Rückstandsanalytik von Tensiden

$m/z$ : 640,9629\*<sub>(exact mass)</sub>; Suggested Formula:  $C_{34}H_{70}O_9$

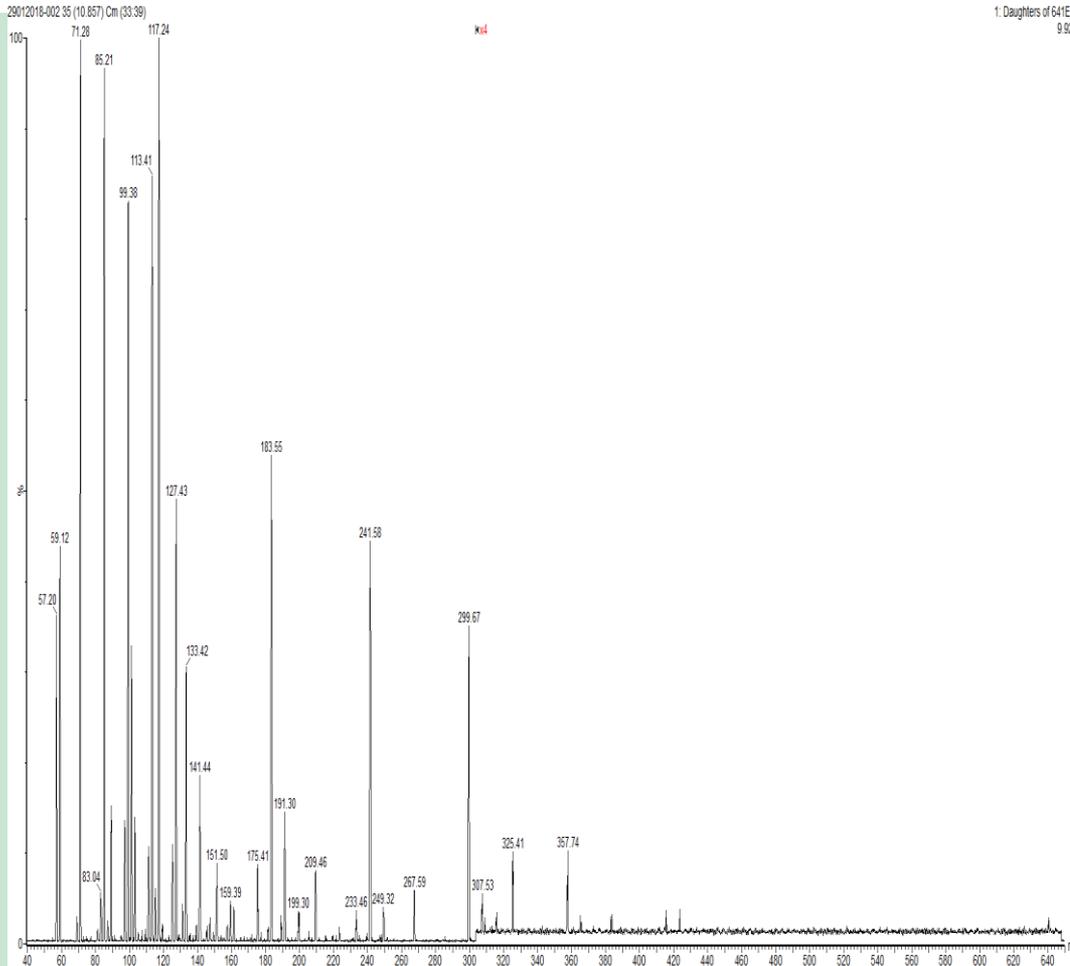
Theoretical configurations of molecule:

- $C_{18}H_{37}-(O-CH_2-CH_2)_8-OH$
- $C_{17}H_{35}-(O-CH_2-CH_2)_8-O-CH_3$
- $C_{15}H_{31}-(O-CH_2-CH_2)_8-O-CH_2-CH_2-CH_3$
- $C_{14}H_{29}-(O-CH_2-CH_2)_8-O-C-(CH_3)_3$
- $C_{11}H_{23}-(O-CH_2-CH_2)-(O-C_3H_6)_7-OH$
- $C_{12}H_{25}-(O-CH_2-CH_2)_2-(O-C_3H_6)_6-OH$
- $C_{13}H_{27}-(O-CH_2-CH_2)_3-(O-C_3H_6)_5-OH$
- $C_{12}H_{25}-(O-CH_2-CH_2)_5-(O-C_4H_8)_2-OH$
- ..... etc.

More than 30  
variation  
possibilities

\*Precursor-Ion:  $[M-NH_4]^+$ -Adduct

# Rückstandsanalytik von Tensiden

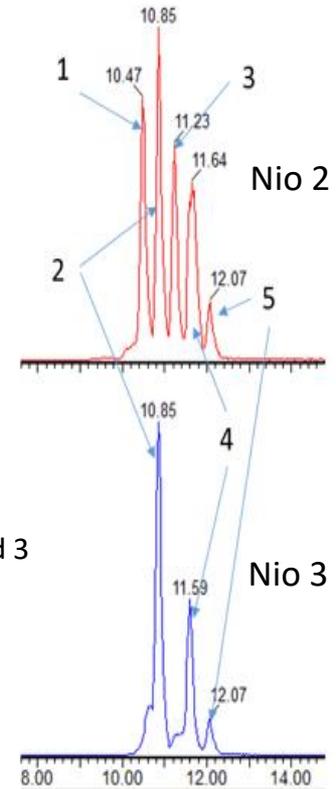


Daughter: m/z: 640,9629

DGSV Kongress 2019 / Tschoner / Methoden zur Bestimmung von Prozesschemikalienrückständen

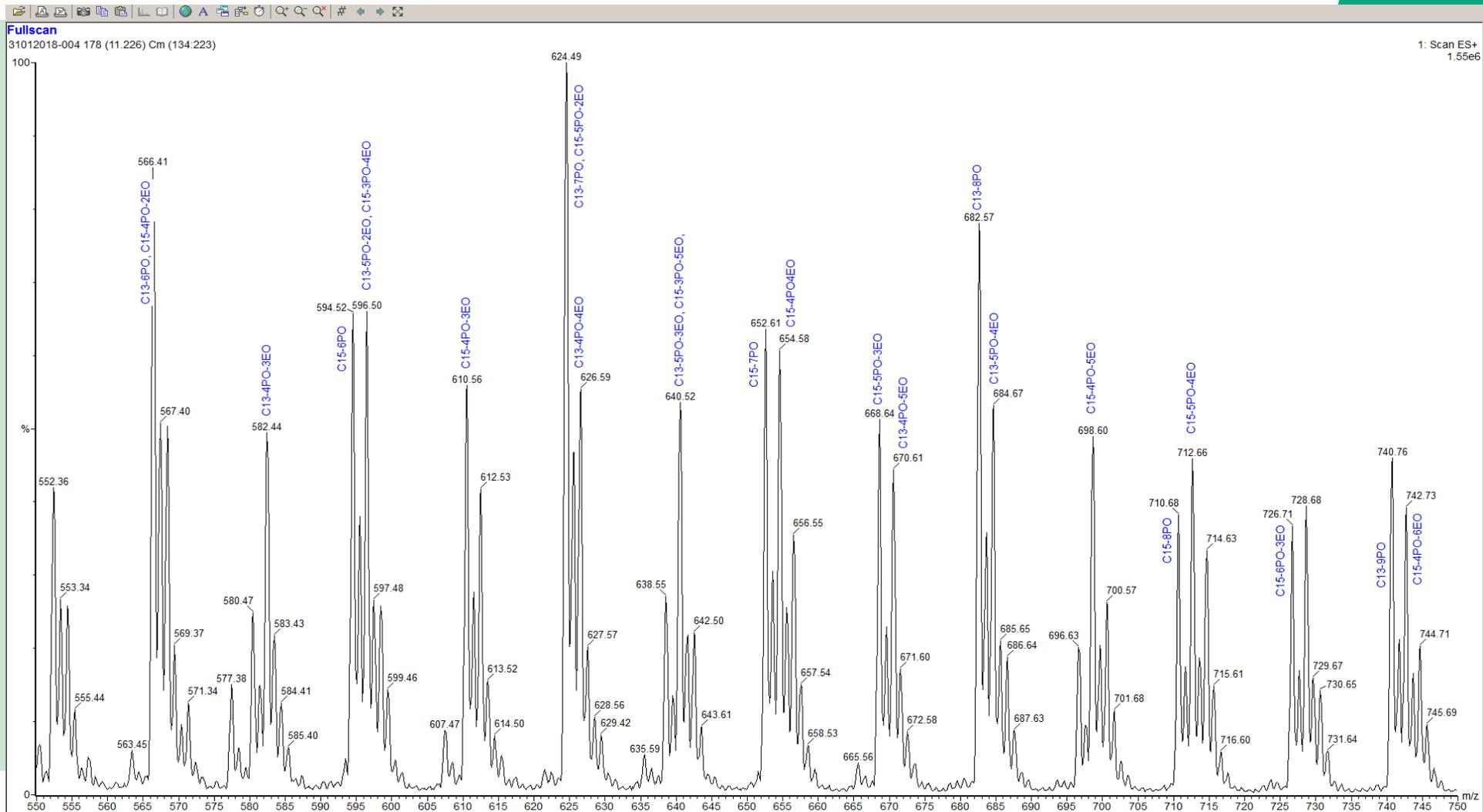
Für den Inhalt des Vortrags und die Einhaltung gesetzlicher, darunter insbesondere urheberrechtlicher Bestimmungen ist allein der Referent verantwortlich.

- 1: C12-6PO-2EO
- 2: C13-5PO-3EO
- 3: C14-4PO-4EO
- 4: C15-3PO-5EO
- 5: C12-4PO-4EO?



Signal 1 and 3  
Missing in  
Nio 3

# Rückstandsanalytik von Tensiden



# Ergebnisse und Zytotoxizität

## Aufbereitungsprozess:

- Reinigungsmittelkonzentration: 6 ml/l
- Wasserqualität: VE Wasser
- Reinigungstemperatur: 45 – 55 °C
- Reinigungszeit: 10 Min.
- Zwischenspülung: 1 Min.
- Schlusspülung inkl. Thermodesinfektion
- Dampfsterilisation bei 134°C, 5 Min.

Schraubenoberfläche: 61 cm<sup>2</sup>

Elutionsverhältnis nach EN ISO 10993-12:2012: 3 cm<sup>2</sup>/ml

Lösemittel: MeOH

## Schraubenprüfkörper in Anlehnung an DIN ISO/TS 15883-5:2006

Schrauben „M12x100mm“, ISO 4017, Produktklasse A+B, nichtrostender Stahl, austhenitisch, EN 10088-2



# Ergebnisse und Zytotoxizität



## Tensidkonzentration im Eluat von Schraubenprüfkörpern

Zyklus#	Nichtionische Tenside aus Reiniger A: (mg/l)	Prüfung auf In-Vitro-Zytotoxmessung	Nichtionische Tenside aus Reiniger B: (mg/l)	Prüfung auf In-Vitro-Zytotoxmessung
1	< 0,2 mg/l	negativ	< 0,2 mg/l	negativ
5	0,5 mg/l	negativ	< 0,2 mg/l	negativ
10	0,3 mg/l	negativ	< 0,2 mg/l	negativ
25	0,3 mg/l	negativ	< 0,2 mg/l	negativ
50	0,5 mg/l	negativ	< 0,2 mg/l	negativ
100	0,2 mg/l	negativ	n.b.	
200	0,25 mg/l	negativ	n.b.	
300	0,35 mg/l	negativ	n.b.	
500	0,3 mg/l	negativ	n.b.	

Reiniger A und Reiniger B, unterschiedliche Tenside

# Ergebnisse und Zytotoxizität

Gezielte Chemikalienverschleppung

Material: stainless steel

RDG Reinigungsprogramm 10 Min, Zwischenspülung,

Schlusspülung: nochmalige Dosierung von Prozesschemikalien,

Trocknung & Dampfsterilisation

Extraktionsverhältnis nach ISO 10993-12: 3 cm<sup>2</sup>/ml

*Beurteilung der Biokompatibilität von Prozesschemikalien zur Aufbereitung medizinischer Instrumente. Biering H, Zentr Steril 2013, 21(1): 28-32*

Produkteinsatz im RDG	Ergebnisse der In-vitro-Zytotoxmessungen nach 10993-5:	
	Labor A	Labor B
#1) Blindwert	neg.	neg.
#2) 0.01 ml/l	neg.	neg.
#3) 0.1 ml/l	neg.	neg.
#4) 1.0 ml/l	neg.	neg.
#5) 2.0 ml/l	neg <sup>(1)</sup> .	Proliferationshemmung <sup>(2)</sup>

(1) 100% Extraktkonzentration, (2) 66.7% Konzentration

# Ergebnisse und Zytotoxizität

## RDG-Programm:

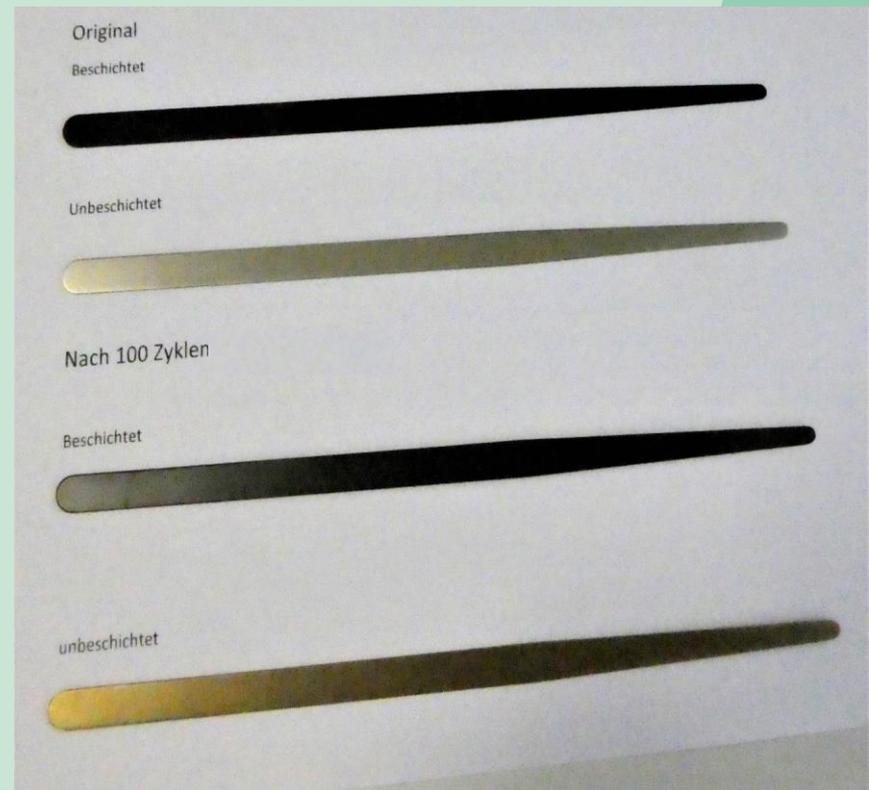
- Kaltwasservorspülung
- Reinigerdosierung: 10ml/l, 55°C, 10min
- 2 x Zwischenspülung kalt
- Schlusspülung  
inkl. Thermodesinfektion 90°C, 5 min
- Trocknen 110°C

### Ergebnisse:

Eluate\*: < 0,3 ppm Tensid

(\*methanolische Eluate, 3cm<sup>2</sup>/ml)

## Untersuchungen an Medizinprodukten

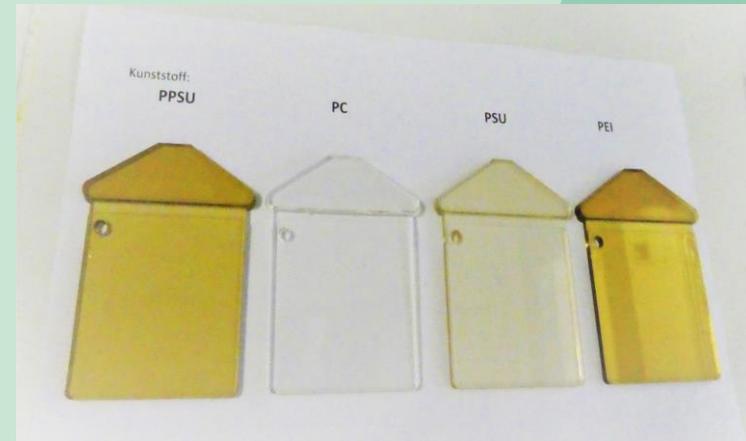


# Ergebnisse und Zytotoxizität

## 25 Aufbereitungszyklen

- Reinigungsmittelkonzentration: 6 ml/l
- Wasserqualität: VE Wasser
- Reinigungstemperatur: 55 °C
- Reinigungszeit: 10 Min.
- Zwischenspülung: 1 Min.
- Schlusspülung inkl. Thermodesinfektion
- Dampfsterilisation bei 134°C, 5 Min.

Thermoplasten:



## Ergebnisse Tensidanalytik:

Eluatkonzentration*	Flächenkonzentration	Zytotoxtest
PC	3,0 ppm (1,0 µg/cm <sup>2</sup> )	negativ
PSU	2,7 ppm (0,9 µg/cm <sup>2</sup> )	negativ
PEI	4,1 ppm (1,4 µg/cm <sup>2</sup> )	negativ
PPSU	2,2 ppm (0,7 µg/cm <sup>2</sup> )	negativ

\*methanolisches Eluat, 3cm<sup>2</sup>/ml

Kunststoffe:

**PC** Polycarbonat

**PSU** Polysulfon

**PPSU** Polyphenylensulfon

**PEI** Polyetherimid

# Rückstandsanalytik von Tensiden

DIN 32645

Nachweis-, Erfassungs- und Bestimmungsgrenze

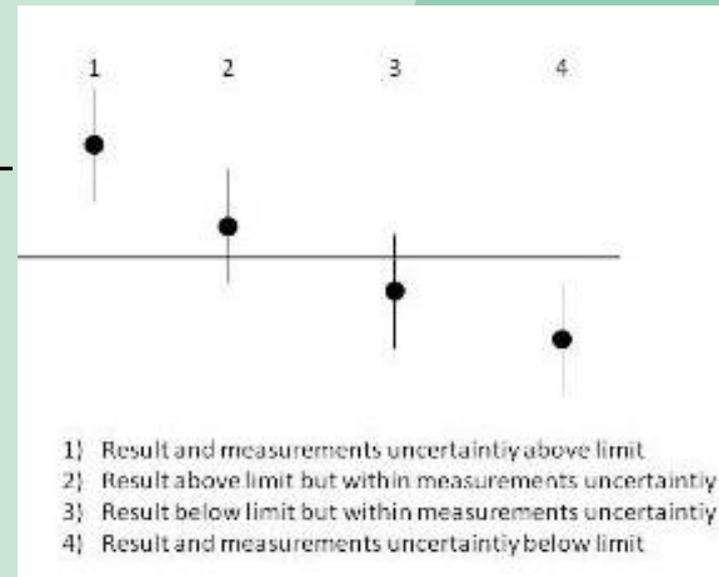
DIN 38402-51

Kalibrierung von Analyseverfahren - Lineare Kalibrierfunktion

DIN ISO 8466-2

Kalibrierung und Auswertung analytischer Verfahren –  
Kalibrierstrategie für nichtlineare Kalibrierfunktionen

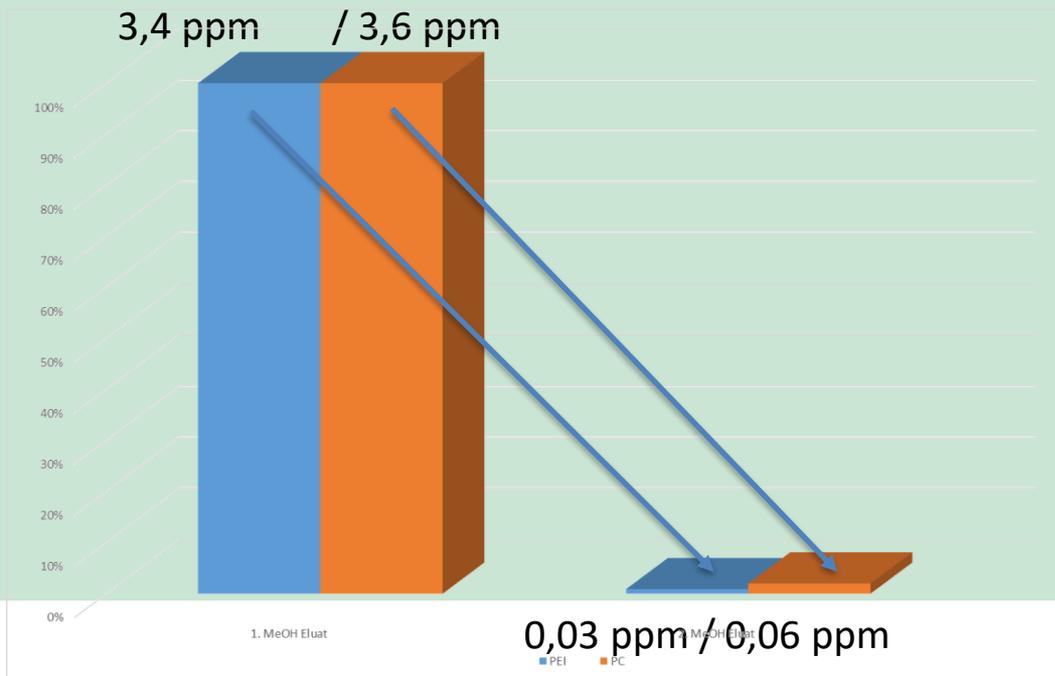
DIN EN ISO/IEC 17025, (Akkreditierung)



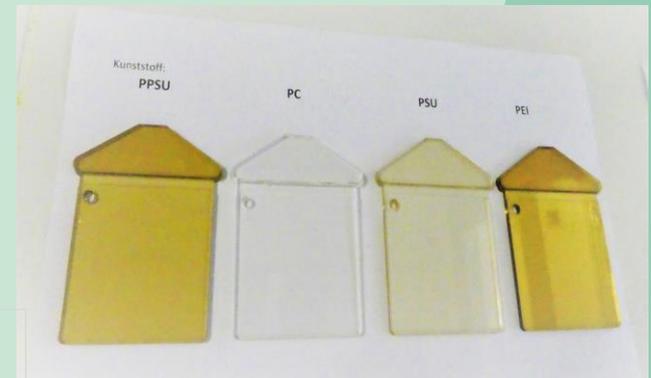
# Rückstandsanalytik von Tensiden

## Wiederfindungsraten:

Gezielte Kontamination



Thermoplasten:



Reduktion um 99% bzw.  
98% bezogen auf den  
Ausgangswert

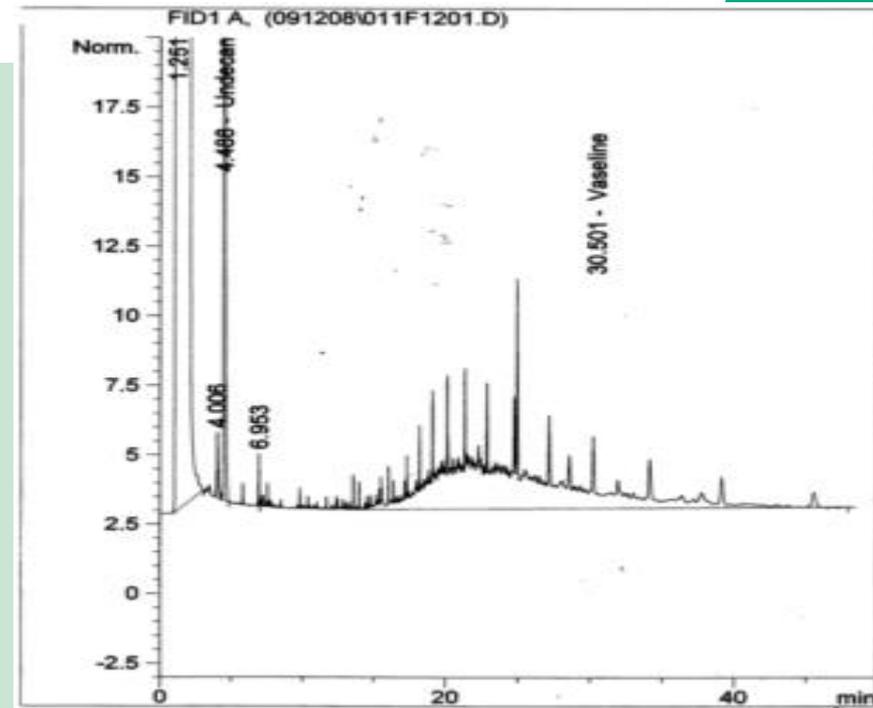
# Rückstandsanalytik von Tensiden

## Ergebnis:

Sollwert Monitor-Oberflächenanschmutzung  
= 1,25  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$

#1	1,36
#2	1,30
#3	1,32
#4	1,23
#5	1,41
Median	1,32
Verf.-Var.-koeff.: %	5,1%

Wiederfindungsraten: 95-105%



Ergebnis der Reinigung:  
Alle Monitore  $\leq$  BG

NG=0,25  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$

BG=1,0  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  ( $\alpha = 0,05$ ;  $k = 3$ )

# Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



Dr. Matthias Tschoerner  
matthias.tschoerner@drweigert.de  
Chemische Fabrik Dr. Weigert GmbH und Co. KG  
Mühlenhagen 85, 20539 Hamburg