

Grundlegende Anforderungen

3.3 A 5

Haltbarkeit – Bewertung des festgelegten Shelf Life

In der Praxis kam es wiederholt zu unterschiedlichen Auffassungen in bezug auf die Erfüllung der Grundlegenden Anforderung zur Haltbarkeit eines Medizinproduktes, weshalb die nachfolgenden Überlegungen im Erfahrungsaustauschkreis der nach dem Medizinproduktegesetz benannten Stellen (EK-Med) bekannt gemacht werden.

In Richtlinie 93/42/EWG Anhang I Abschnitt I wird gefordert

4. Die Merkmale und Leistungen gemäß den Abschnitten 1, 2 und 3 dürfen sich nicht derart ändern, dass der klinische Zustand und die Sicherheit der Patienten und gegebenenfalls Dritter während der Lebensdauer der Produkte nach Maßgabe der vom Hersteller gemachten Angaben gefährdet werden, wenn diese Produkte Belastungen ausgesetzt sind, die unter normalen Einsatzbedingungen auftreten können.

5. Die Produkte sind so auszulegen, herzustellen und zu verpacken, dass sich ihre Einsatzmerkmale und -leistungen während der Lagerung und des Transports unter Berücksichtigung der Anweisungen und Informationen des Herstellers nicht ändern.

Und in bezug auf die Kennzeichnung gilt (vgl. Anhang I Abschnitt II Absatz 13.3 e)

13.3 Die Kennzeichnung muss folgende Angaben enthalten:

- e) gegebenenfalls das Datum, angegeben nach Jahr und Monat, bis zu dem eine gefahrlose Anwendung des Produkts möglich ist

Für die nachfolgenden Betrachtungen gilt zusätzlich folgende Begriffsdefinition

Shelf Life Vom Hersteller bei Einhaltung der spezifizierten Lagerungs- und Transportbedingungen angegebene Haltbarkeit bis zur ersten Verwendung des Produktes¹.

¹ Dieses Dokument deckt nicht die Aspekte ab, die die Lebensdauer eines Produktes nach der ersten Verwendung betreffen (z. B. Anbruchsstabilität bei dentalen Füllungsmaterialien).

Auf den Begriff Verfalldatum wurde verzichtet, da dieser Begriff in der aktuellen Fassung des MPG nicht mehr verwendet wird

Relevante Kriterien

Im Rahmen der Risikoanalyse ist die Beeinflussung der Produktspezifikationen durch die Betrachtung u. a. folgender Kriterien nachvollziehbar zu bewerten:

1 Chemische Kriterien

1.1 Degradation

Degradation von Kunststoffen, z. B. Materialveränderungen durch Sterilisation, Abbau von unterstützend wirkenden Arzneimitteln

1.2 Wechselwirkungen im Produkt oder zwischen Komponenten

z. B. Aushärten dentaler Füllstoffe, Veränderungen von Verklebungen, Wechselwirkung zwischen Arzneimittel und Medizinprodukt

1.3 Wechselwirkungen zwischen Produkt und Verpackung, z. B. Freisetzung von Silikaten durch Glaskorrosion, Freisetzung von Zink aus Gummistopfen, Penetration von Druckfarben, Klebstoffen, Luftsauerstoff oder Wasser(dampf) durch die Verpackung

2 Physikalische Kriterien

2.1 Physikalische Eigenschaften

z. B. Veränderung der physikalischen Kennwerte (Viskoelastizität, Berstdruck, Zugkraft) während der Lagerung und/oder Transport- und Einsatzbedingungen (z. B. in Rettungsfahrzeugen, Schiffen, Flugzeugen), radioaktiver Abbau (Halbwertszeit radioaktiver Komponenten)

2.2 Herstellprozess

z. B. Veränderung physikalischer Kennwerte durch den Herstellprozess (z. B. Kettenbrüche bei polymeren Werkstoffen nach Strahlensterilisation, Beeinflussung von Materialien durch Wärmebehandlung, mechanische Umformung (Gefügeveränderungen, interkristalline Korrosion))

2.3 Lager- und Transportbedingungen

z. B. Produktbeeinflussung (einschließlich der Lesbarkeit der Kennzeichnung sowie der vom Hersteller beigefügten Informationen) durch vorhersehbare besondere klimatische Bedingungen (Licht, Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Luftdruck), Adhäsion von Inhaltsstoffen an Verpackungsoberflächen, Entladung von Batterien und Akkumulatoren bei energetisch betriebenen Medizinprodukten, (Ent-) Magnetisierung durch elektromagnetische Felder

3 Mikrobiologische Kriterien

3.1 Sterilität

3.2 Kontrolle der Umgebungsbedingungen

z. B. Notwendigkeit der Kontrolle der Umgebungsbedingungen während der Fertigung, Lagerung und erforderlichenfalls auch des Transports (z. B. Dichtigkeit der Sterilverpackung bei größeren und/oder schnelleren Temperaturschwankungen)

- 3.3 Aufrechterhaltung antimikrobiologischer Wirksamkeit (zu beachten ist auch das mögliche Auftreten von Endo- und/oder Mykotoxinen)
- 3.4 Integrität
z. B. Verlust der Schutzfunktion infolge von Veränderungen der Verpackungsmaterialien (Materialversprödung, Photodegradation); insbesondere bei Sterilprodukten Abbau der Barriereigenschaften
- 3.5 Konservierung
Aufrechterhaltung der Wirksamkeit von eingesetzten Konservierungsstoffen
- 4 Toxikologische Kriterien**
z. B. Entstehung von toxikologischen Risiken durch Abbauprodukte der eingesetzten Werk- und Hilfsstoffe einschließlich eventueller Arzneimittelzusätze oder durch Freisetzungs- und Reaktionsprodukte aus der Wechselwirkung des Medizinprodukts mit Verpackungsbestandteilen (z. B. Silikonbeschichtungen von Glasfertigspritzen, Freisetzung von Weichmachern, Trennmitteln oder Farbstoffen aus Kunststoffverpackungen, Penetration von Etikettierungsklebstoffen etc.)
- 5 Biokompatibilität**
Veränderung der Biokompatibilitätseigenschaften während der Lagerung, z. B. durch Autooxidation, Korrosion, Hydrolyse, Epimerisierung, Racematisierung oder Polymerisierung von Produktbestandteilen

Anforderungen in Normen [1] sind zu beachten. Zusätzlich kann es sinnvoll sein, benachbarte Rechtsbereiche (z. B. Arzneimittel [2]) oder Anforderungen aus anderen Rechtssystemen (z. B. USA [3]) bei der Bewertung heranzuziehen.

Anforderungen an Hersteller

Der Hersteller muss darlegen, dass die von ihm in Verkehr gebrachten Produkte während des festgelegten Shelf Life die festgelegten Spezifikationen erfüllen. Die Bewertung kann auf Basis von Literaturangaben/historischen Daten, von Untersuchungen am Produkt oder einer Kombination aus beidem bestehen.

Die Bewertung auf Basis Literaturangaben/historischen Daten muss eine Vergleichbarkeit der Daten mit dem aktuellen Produkt darlegen; ist die Vergleichbarkeit nicht für alle relevanten Eigenschaften gegeben, so müssen für diese Eigenschaften entsprechende Untersuchungen durchgeführt werden.

Werden vom Hersteller Verfahren zur beschleunigten Alterung eingesetzt, so ist vom Hersteller darzulegen, inwieweit die gewählten Parameter noch eine realistische Aussage über den real abzudeckenden Zeitraum zulassen. Dies trifft insbesondere zu, wenn die beschleunigte Alterung über einen „konservativen“ Ansatz (Reduzierung des realen Shelf Life um mehr als 50 %) hinaus betrieben wird². Die Daten der beschleunigten Alterung sind parallel zum Inverkehrbringen mit Daten normal gealterter Produkte zu verifizieren.

² Die beschleunigte Alterung basiert auf der Arrhenius -Gleichung, die jedoch für viele Materialien bei höheren Temperaturen nicht mehr anwendbar ist

Bei Konformitätsbewertungsverfahren nach 93/42/EWG Anhang II hat der Hersteller dokumentierte Verfahren für das Design und die Entwicklung (vgl. DIN EN ISO 13485 : 2003) festzulegen. Die Bewertung des Shelf Life ist den Entwicklungsschritten der Design- und Entwicklungsverifizierung und -validierung zuzuordnen und ist daher in den dokumentierten Verfahren zu berücksichtigen.

Die Festlegungen zum Shelf Life sind zudem im Risikomanagementprozess zu berücksichtigen.

Anforderungen an Benannte Stellen

Die Benannte Stelle hat die Festlegungen zum Shelf Life im Rahmen der Zertifizierung nach Anhang II (3), Anhang II (4) und Anhang III zu prüfen. Hierbei unterscheiden sich Prüfumfang und -tiefe zwischen der Prüfung nach Anhang II (3) und Anhang II (4)/Anhang III.

Anhang II (3)

In Verfahren nach Anhang II (3) prüft die Benannte Stelle im Rahmen des Audits während der Einsicht in die Entwicklungsdokumentation und/oder Technische Dokumentation stichpunktartig die von der Firma vorgenommene Bewertung des Shelf Life (s.o. Punkte 1-5).

Anhang II (4)/Anhang III

In Verfahren zur Prüfung der Produktauslegung/EG-Baumusterprüfung prüft die Benannte Stelle die zum Shelf Life vorliegenden Daten hinsichtlich des Nachweises der Einhaltung der festgelegten Spezifikationen über den ausgelobten Verwendungszeitraum für jedes Produkt.

Der Umfang der vom Hersteller vorzulegenden und von der Benannten Stelle zu prüfenden Daten ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Zu berücksichtigen sind die oben genannten Punkte 1-5 zusammen mit folgenden Aspekten:

- Allgemein
- Anzahl der geprüften Validierungs-/Produktions-Chargen (im Regelfall sollten dies 3 (unter regulären Produktionsbedingungen hergestellte) Chargen sein)
 - Anzahl der gewählten Prüfungsintervalle über den gesamten Haltbarkeitszeitraum (im ersten Jahr sollten dies einschließlich der Initialprüfung mindestens 4 Prüfzeitpunkte sein)
 - Auswahl und Signifikanz der gewählten Lagerungs- und Klimabedingungen (die Lagerungsbedingungen sollten alle Klimazonen berücksichtigen, in denen das Medizinprodukt später tatsächlich in Verkehr gebracht wird)
 - Auswahl und Signifikanz der gewählten Prüfparameter für die Haltbarkeit (die Prüfparameter sollen die für die Qualität und Sicherheit des Medizinprodukts relevanten Eigenschaften, gegebenenfalls einschließlich der Sterilität, realistisch abbilden und gegebenenfalls entstehende/kritische Abbauprodukte erkennen lassen)
 - Festlegungen von Grenzwerten/Toleranzen, innerhalb derer das Medizinprodukt bis zum Ende der ausgelobten Haltbarkeitszeit noch gefahrlos und in Übereinstimmung mit der Zweckbestimmung angewandt werden kann
 - Bei (ergänzend) durchgeführten beschleunigten Alterungstests:
 - Kenntnis der Abbaukinetik(en)
 - Limitierungen durch Packmittel (insbesondere bei höheren Lagerungstemperaturen sind die spezifizierten Einsatzgrenzen der Packmittel zu be-

	rücksichtigen)
	<ul style="list-style-type: none"> • Vergleich mit anderen Produkten: Die Vergleichbarkeit ist explizit darzulegen (in der Praxis meist nur eingeschränkt möglich, da die gewählten Maßnahmen zur Erreichung der Haltbarkeit im Regelfall nicht für Dritte zugänglich sind und sich in der Regel nicht aus der Produktdeklaration etc. erkennen lassen) • Historische Daten: z. B. Gültigkeit der Spezifikationen, Einsatz- und Lagerungsbedingungen für Materialien und Verpackungen
Materialien	<ul style="list-style-type: none"> • Stabilität der (aller) eingesetzten Materialien/Werkstoffe (Roh- und Hilfsstoffe einschließlich eventueller Arzneistoffzusätze) • Erfahrungen mit Materialien für bestimmte Einsatzgebiete • Funktionserhalt und Sicherheit des Medizinproduktes als Gesamteinheit, wenn mehrere/verschiedene Komponenten und Materialien vorliegen
Verpackung	<ul style="list-style-type: none"> • Eignung entsprechend der Umweltbedingungen/Klimazonen, in denen das Medizinprodukt in den Verkehr gebracht werden soll (unter Berücksichtigung der Lager- <u>und</u> Transportbedingungen) • Ausschluss möglicher Wechselwirkungen mit dem Medizinpro • Erfahrungen mit dem Verpackungssystem für die betreffenden Produkte • Normkonforme Verpackungsmaterialien (EIN SO 11607)
Bezug	93/42/EWG, Anhang I, I. Abs. 4-5, II. 13.3 e), MPG, § 7
Quellen	<p>[1] Normen, die Hinweise zum Shelf-Life (Produkt und/oder Verpackung) enthalten, sind z. B.</p> <p>DIN EN 556-1 : 2002-03 Sterilisation von Medizinprodukten -- Anforderungen an Medizinprodukte, die als "STERIL" gekennzeichnet werden – Teil 1: Anforderungen an Medizinprodukte, die in der Endpackung sterilisiert wurden (mit Berichtigung 1 : 2006-12)</p> <p>DIN EN ISO 4074 Norm : 2002-07 Kondome aus Naturkautschuklatex – Anforderungen und Prüfverfahren (mit Berichtigung 1 : 2005-03)</p> <p>DIN EN ISO 11607-1 Norm : 2006-07 Verpackungen für in der Endverpackung zu sterilisierende Medizinprodukte – Teil 1: Anforderungen an Materialien, Sterilbarriersysteme und Verpackungssysteme (mit Berichtigung 1 : 2007-05)</p> <p>DIN EN ISO 11607-2 Norm : 2006-07 Verpackungen für in der Endverpackung zu sterilisierende Medizinprodukte – Teil 2: Validierungsanforderungen an Prozesse der Formgebung, Siegelung und des Zusammenstellens</p> <p>DIN EN ISO 11987 : 1998-02 Augenoptik – Kontaktlinsen – Bestimmung der Lagerdauer</p> <p>DIN EN ISO 11979-6 : 2007-11 Ophthalmische Implantate – Intraokularlinsen – Teil 6: Haltbarkeits- und Transportprüfungen</p> <p>DIN EN ISO 13212 : 1999-07 Augenoptik – Kontaktlinsenpflegemittel – Leitfaden für die Bestimmung der Lagerdauer</p>

DIN EN 13640 : 2002-06 Haltbarkeitsprüfung von Reagenzien für in-vitro-diagnostische Untersuchungen

US Standards zu einzelnen Themenbereichen wie z. B.

ASTM F 1980 : 2002 Standard Guide for Accelerated Aging of Sterile Medical Device Packages

ASTM D 7160 : 2005 Standard Practice for Determination of Expiring Dating for Medical Gloves

[2] Aus dem Arzneimittelbereich z. B.

CPMP/QWP122/02 Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): Guideline on stability testing: stability testing of existing active substances and related finished products, December 2003
CPMP/ICH/2736/99 Note for Guidance on Stability Testing of New Drug Substances and Products, February 2003

und Fachliteratur zu Stabilitäts- und Haltbarkeitsprüfungen wie z. B.

Grimm W., Harnischfeger G., Tegtmeier M.: Stabilitätsprüfungen in der Pharmazie, Editio Cantor Verlag, Aulendorf (2004)

Mass A., Peither B., Peither Th. (Hrsg.): GMP-BERATER, Maas & Peither GMP-Verlag, Schopfheim (2005), Bd. 3, Kap. 14 G

Oeser W.H., Sander A.: Pharma-Betriebsverordnung – Kommentar, Wiss. Verlagsgesellschaft, Stuttgart (2005), Bd. 3, Kap. C 10

[3] Aus dem amerikanischen Rechtsbereich z. B.

Clark, Geoffrey, "Shelf Life of Medical Devices" Guidance Document, Division of Small Manufacturers Assistance, CDRH, FDA, April 1991
und Guidance Dokumente für einzelne Produkte/Produktbereiche wie z. B.

Guidance for Industry and FDA Staff – Cyanoacrylate Tissue Adhesive for the Topical Approximation of Skin - Premarket Approval Applications (PMAs), 13 February 2004

Schlüsselwörter Haltbarkeit, Shelf Life, Stabilität

Stand Mai 2008