



Product Service

**Choose certainty.
Add value.**

Anforderungen an Sterilverpackungen in einem sich ändernden Gefüge regulatorischer Anforderungen – Die Sicht einer Benannten Stelle

Dr. Jan Havel



Verpackungsanforderungen früher
und heute

Gebrauchstauglichkeitsanforderungen
an Medizinprodukte: Umsetzung in
Bezug auf Sterilverpackungen

Typische Auffälligkeiten im Bezug auf
die Konformität von Sterilverpackungen

Medizinprodukt → 93/42 EWG

Auch Medizinprodukte müssen sicher verpackt sein!

Wer fordert das ?

**EG-Richtlinie 93/42/EWG
für Medizinprodukte**

Gesetz!



Direktive 93/42/EWG (MDD) Allgemeine Anforderungen:

- In sterilem Zustand gelieferte Produkte müssen so ausgelegt, hergestellt und in einer nicht wiederverwendbaren Verpackung und/oder unter Verwendung geeigneter Verfahren so verpackt sein, daß ihre **Sterilität beim Inverkehrbringen** unter den vom Hersteller vorgesehenen **Lager- und Transportbedingungen** erhalten bleibt, bis die Steril-Verpackung beschädigt oder geöffnet wird. Risiken müssen minimiert werden, um Schadstoffe und Rückstände auf dem Produkt die Gesundheit des Patienten beeinträchtigen zu vermeiden (7.2, 8.3).
- In sterilem Zustand gelieferte Produkte müssen nach einem **geeigneten, validierten Verfahren hergestellt** und sterilisiert worden sein. (8.4)
- Die Auslegung muß eine leichte Handhabung erlauben und die **Kontamination des Produkts** durch den Patienten oder umgekehrt während der Anwendung so gering wie möglich halten. (8.1)

Fokus Basis Designanforderungen

Basis
Vorgaben
basierend auf
EN 868

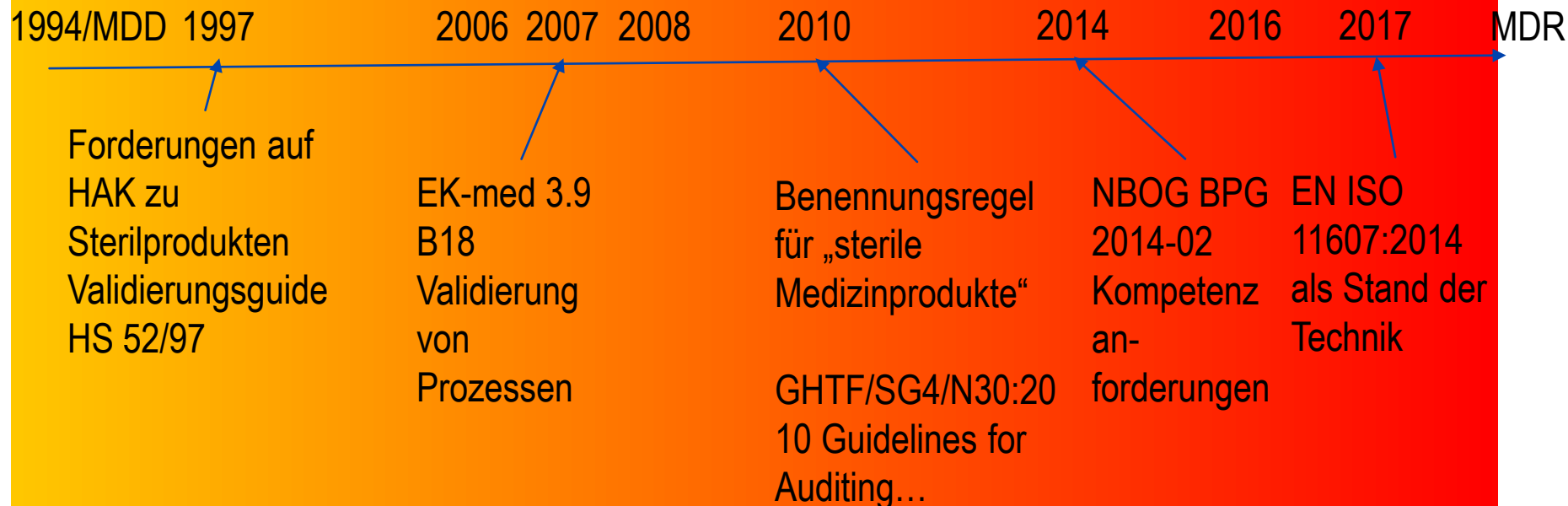
EN ISO
11607:2006
als
harmonisierter
Standard

EK-med 3.3
A 5 Shelf
life An-
forderungen

Fokus zunehmend auf Prozessoutput + technisches know how

EN ISO 13485:
2016 update QM
Norm

Update
Benennungsregel
für „sterile
Medizinprodukte“



Vom Hersteller zu erfüllende Stufen der Validierung

- Installationsqualifizierung
- Funktionsqualifizierung (Maschinenfähigkeit)
- Leistungsqualifizierung (Langzeitfähigkeit)

Für die einzelnen Stufen ist vorher ein entsprechendes Protokoll zu erstellen, in dem die Kriterien für die Annahme definiert sind und in das die Ergebnisse für die jeweilige Stufe eingetragen werden.

- Harmonisierter Standard für Verpackungsvalidierung:
 - EN ISO 11607-1: Verpackungen für in der Endverpackung zu sterilisierende Medizinprodukte: Design Anforderungen
 - EN ISO 11607-2: Verpackungen für in der Endverpackung zu sterilisierende Medizinprodukte: Validierungsanforderungen
- Harmonisierte Normen die auf Verpackungsvalidierung verweisen
 - EN ISO 13485 QM-System
 - EN ISO 14937 Sterilisation von Medizinprodukten
 - EN ISO 17664 Wiederaufbereitung von Medizinprodukten

Mehr Fokus auf Verpackung!

- “Alt” 13485 erwähnt Verpackung 2 mal in der normative Sektion. In der neuen ISO 13485:2016, 5 Nennungen (siehe 4.2.3, 6.4.2, 7.5.1, 7.5.11 a+b):
 - Anforderungen an Lagerung und Verpackung im Bezug auf das Produkt-Design
 - Anforderungen an Wartungsintervallvorgaben, deren Dokumentationsanforderungen
 - Anforderungen an statistische Methoden, Prüfmustermengen, Revalidierungsintervalle, Freigabeprozesse von Änderungen
 - Validierung von Prozessen (Sterilisation, Sterilverpackung) vor Implementierung und nach Produkt und Prozessänderungen.
 - Verweis auf ISO 11607!

Verpackungvalidierungen müssen folgende Aspekte berücksichtigen:

- Die Integrität des Sterilbarriere-Systems muss nach Sterilisation und Leistungsprüfungen nachgewiesen werden. (**aseptische Bereitstellung**)
- Leistungsprüfungen müssen an einem unter “worst case” Bedingungen (spezifizierte Prozessgrenzen für Formgebung und Siegelung sowie Sterilisation) hergestellten Verpackungssystem erfolgen. (**Lagerung und Transport**)
- Die Verpackungsstabilität/integrität über den Produktlebenszyklus ist nachzuweisen (physikalischer Schutz, mikrobielle Barriereeigenschaft, **aseptische Bereitstellung**)

Das Auditteam (der Benannten Stelle) hat zu prüfen, ob die sterilen Medizinprodukte nach einem **geeigneten validierten Verfahren** unter **angemessen überwachten Bedingungen hergestellt** und sterilisiert werden: Überprüfung von/ob:

- Die entsprechenden **Dokumente für die Validierung** von allen Stichproben (inklusive IQ,OQ,PQ) müssen in Bezug auf Konformität zu harmonisierten Normen geprüft werden.
- Konformität zu EN ISO 13485 für die Produktion:
 - Anforderungen an die Personalhygiene, die Umgebungsüberwachung in der Herstellung sowie die **Sauberkeit der Ausgangsmaterialien** und der fertigen Produkte
 - **geeignete Materialien, Sterilbarriersysteme, Verpackungssysteme und Verpackungstechnologien** für das angewendete Sterilisationsverfahren ausgewählt wurden und diese unter Berücksichtigung der vom Hersteller angegebenen Lagerungs- und Transportbedingungen die Aufrechterhaltung der Sterilität bis zur Produktanwendung sicherstellen
 - **Wird auf die Anbringung eines Verfalldatums verzichtet**, muss von einer **unendlichen Lebensdauer** des Produktes ausgegangen werden.

New: MDR (medical device regulation)

(Allgemeine Sicherheits- und Leistungsanforderungen):

- 11.4 Devices delivered in a sterile state shall be designed, manufactured and packaged in accordance with appropriate procedures, to ensure that they are sterile when placed on the market and that, unless the **packaging** which is intended to maintain their sterile condition is damaged, they remain sterile, under the transport and storage conditions specified by the manufacturer, until that **packaging** is opened at the point of use. It shall be ensured that the integrity of that packaging is clearly evident to the final user.
- 11.5 Devices labelled as sterile shall be processed, manufactured, **packaged** and, sterilised by means of appropriate, **validated methods**.
- 11.6 Devices intended to be sterilised shall be **manufactured and packaged** in appropriate and **controlled conditions and facilities**.





Verpackungsanforderungen früher
und heute

Gebrauchstauglichkeitsanforderungen
an Medizinprodukte: Umsetzung in
Bezug auf Sterilverpackungen

Typische Auffälligkeiten im Bezug auf
die Konformität von Sterilverpackungen



Nur ein aseptisch angereichertes
Produkt kann auch steril zur
Anwendung kommen

Wie soll dieses Produkt aseptisch präsentiert werden?



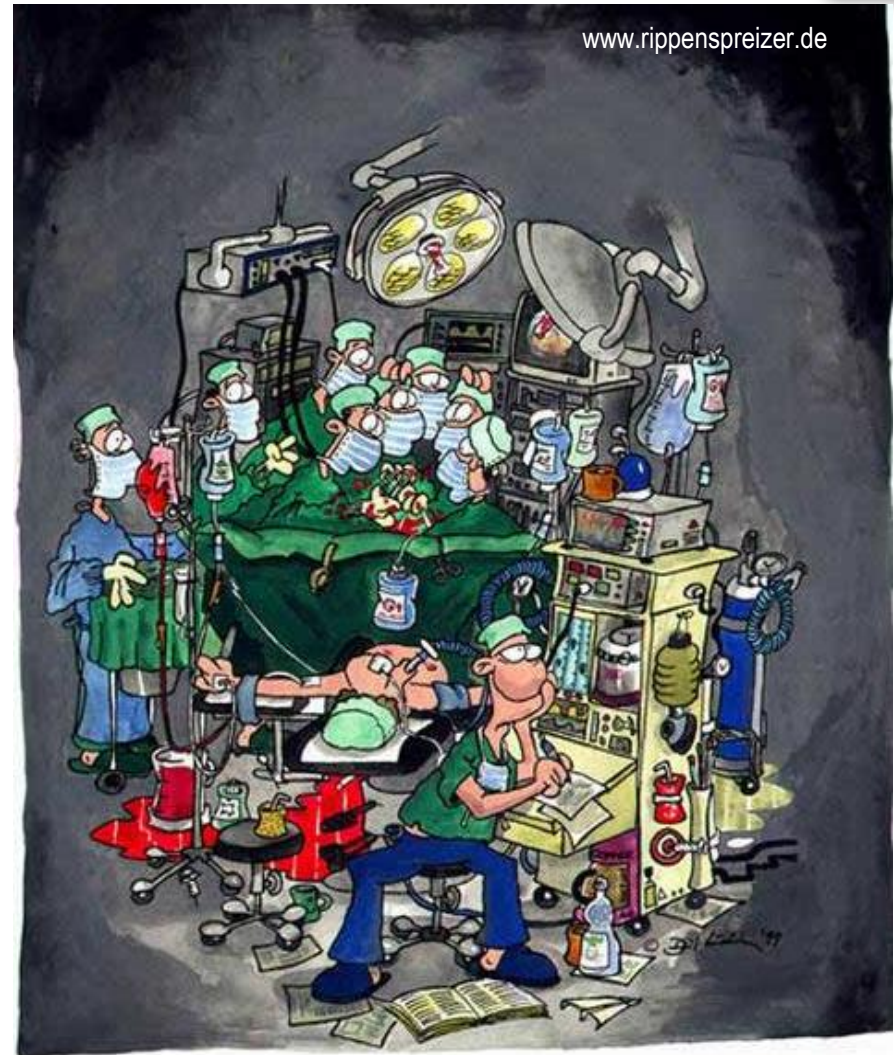


EN 62366

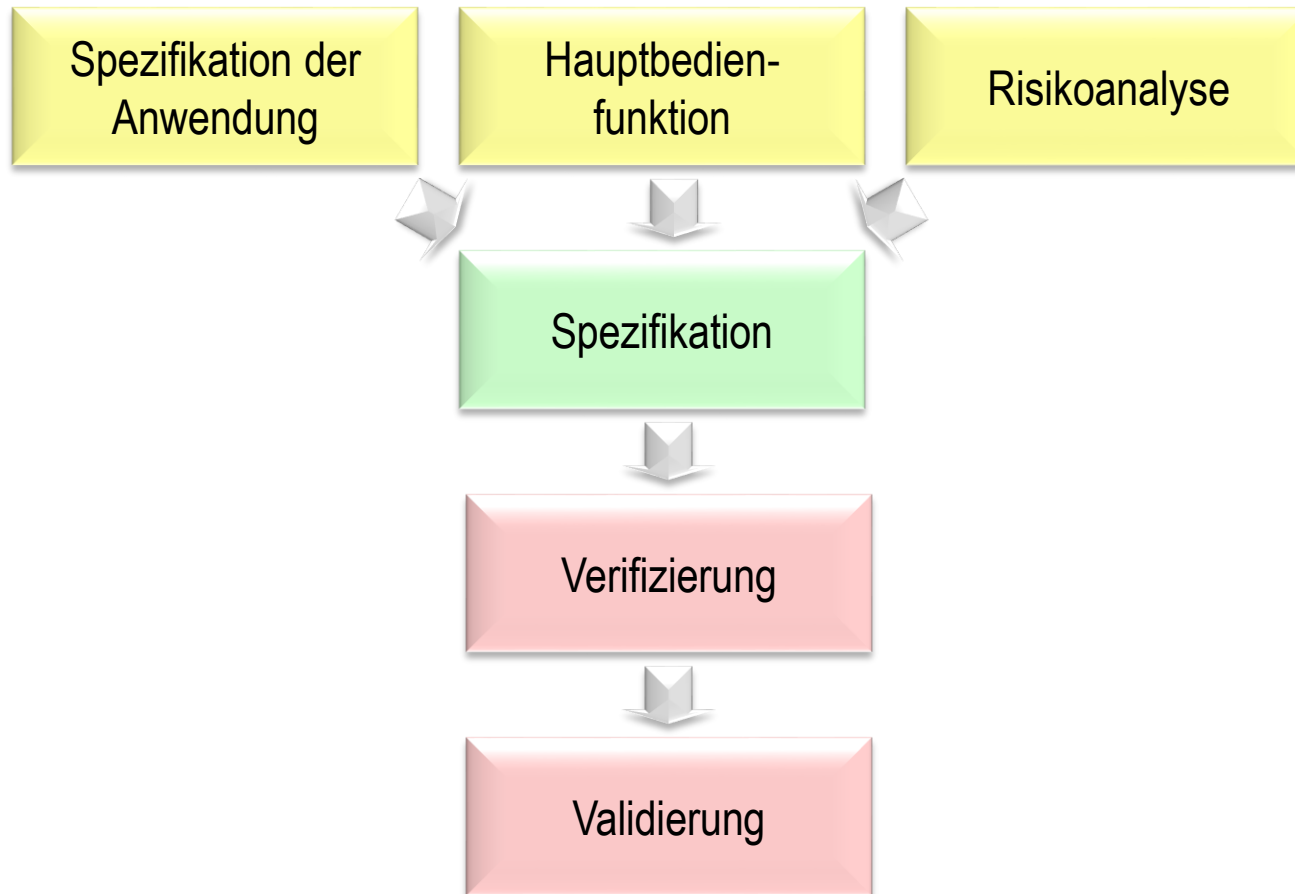
4.1: Allgemeine Anforderungen:

Ergänzung:

Die **Gebrauchstauglichkeit des Gerätes** muss angemessen sein. Die **Risiken**, die vom **bestimmungsgemässen Gebrauch** und von **Benutzerfehlern** herrühren, müssen vertretbar sein.



Anästhesisten geben Geborgenheit



- Was bedeutet das konkret für die aseptische Anreicherung von Sterilprodukten?
 - Fall 1: Es liegen keine Daten der Ergonomieprüfung vor (Gebrauchstauglichkeitsprozess oder Marktbeobachtung):
 - Mindestsiegelnahtfestigkeit gem. EN 868-5 (gem. Annex B ISO 11607-1) als 1,5N/15mm im trockenen Zustand definiert. Eine obere Grenze der Öffnungskraft sollte definiert werden.
 - Fall 2: Es liegen konkrete Marktbeobachtungsdaten vor (altes/ähnliches Produkt):
 - Hersteller hat ausreichend Daten um zu belegen das die gewählten Siegelnahtfenster (obere/untere Öffnungskraft) zu einem aseptisch anreichbaren Produkt führen
 - Fall 3: Es liegen Daten aus dem Ergonomieprozess vor (neues Produkt):
 - Der Hersteller kann durch Daten aus dem Ergonomieprozess nachweisen das das die gewählten Siegelnahtfenster (obere/untere Öffnungskraft) zu einem aseptisch anreichbaren Produkt führen. Ergebnisse gelten so lange als valide bis vom Markt gegenteiliges gemeldet wird.



Ergonomie-Risiko unter Kontrolle



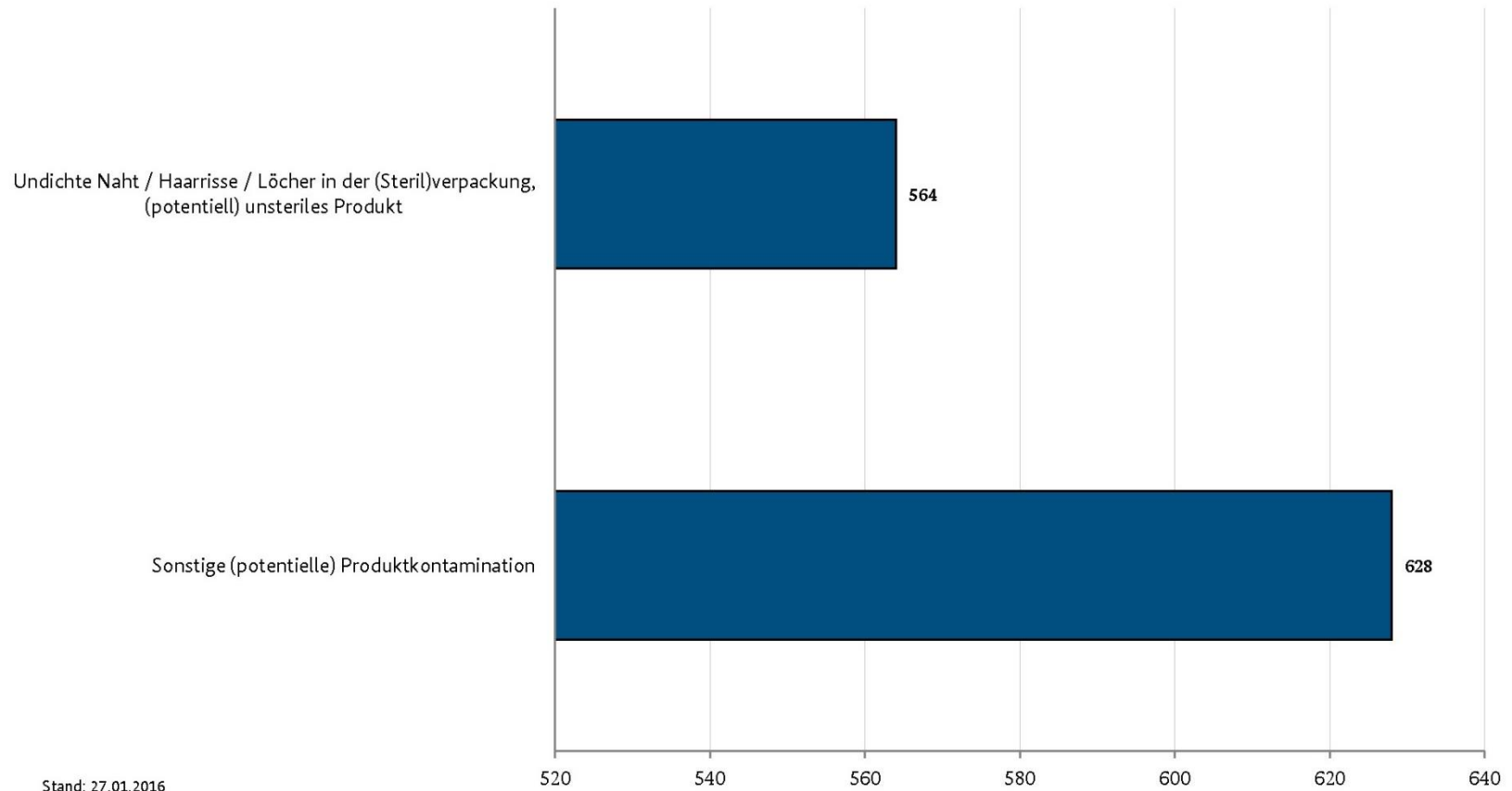
Verpackungsanforderungen früher
und heute

Gebrauchstauglichkeitsanforderungen
an Medizinprodukte: Umsetzung in
Bezug auf Sterilverpackungen

Typische Auffälligkeiten im Bezug auf
die Konformität von
Sterilverpackungen

Statistische Auswertung der im Zeitraum 01.01.2005 bis 31.12.2015 abschließend bewerteten Risikomeldungen

Fehlerart: (Potentielle) Unsterilität / Kontamination



Stand: 27.01.2016
Anzahl: 1.192

Figure 21:

Recall reasons	Number		
Nonconforming Material/Component	429	Labeling False And Misleading	39
Software Design(Device)	429	Component Change Control	37
Device Design	425	Equipment Maintenance	31
Process Control	266	Process Change Control	31
Component Design/Selection	144	Software Change Control	24
Employee Error	134	Software Design (Process)	22
Labeling Mixups/Errors	99	PMA- Illegally Marketed	21
Under Investigation by the Firm	81	Labeling Change Control	19
Process Design	77	Packaging Design/Selection	18
Packaging Process Control	76	Release of Material/Component Prior to Receiving Test results	15
Error In Labeling	59	Expiration Dating	15
Packaging	58	Vendor Change Control	12
Mix-up of Material/Components	49	Packaging Change Control	8
Material/Component Contamination	47	Manufacturing Material Removal	8
Labeling Design	42	Storage	7
Radiation Control for Health and Safety Act	41	Environmental Control	6
		Unknown/Undetermined by the Firm	6
		Finished Device Change Control	4
		Reprocessing Controls	2

<https://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDRH/CDRHTransparency/UCM388442.pdf> Data from 2003 - 2012

- Validierung nur bei optimal/nominalen Bedingungen ohne Prüfung an den Prozesstoleranzen
- Stabilitätsprüfung und Performance Prüfung gleichzeitig durchgeführt
- Fehlender Nachweis validierter Testmethoden zur Verpackungsprüfung
- Ungenügende Überwachung der Verpackungsprozesstoleranzen:
 - Druckgesteuert (high throughput)
 - Überhitzung Potenziometer basierender Temperatureinstellungen (Manuelle Maschinen)
 - Falsche Kalibrierung der Druckmessung (z.B. gegen die Reinraumatmosphäre)
- Unzureichende Wartung der Siegelgummis:
 - Unzureichender Temperatureintrag bei eingebrannter Farbe
 - Unzureichender Druck wegen falsch anliegendem Gummi
- Annahme das gleiches Verpackungsequipment „äquivalent“ arbeitet ohne weitere Untersuchungen (Maschine/Tool unterschiedlich)
- Verwendung von nicht freigegebenen Prozesshilfen (z.B. Schmiermittel). Kontamination des Produktes

- Unzureichende statistische Probengrößen bei PQ (3 Prüfmuster geprüft) – kein risikobasierter Ansatz – keine 3 Läufe
- Keine Begründung für die eingesetzten Prüfmethoden – nur Standards genannt
- Siegelnahtfestigkeitsprüfung ohne Aseptische Präsentation mit zu berücksichtigen.
- Equipment nicht am Produktionsort validiert (im Reinraum)
- PQ mit immer dem gleichen Material durchgeführt. (Produktionsmaterial versagte bei realen Einsatz)
- Performance Tests und Alterungsdaten:
 - Ohne folgende Integritätsprüfung
 - Ohne Rationale für die Transportbedingungen
 - Falsche Lagertemperatur in der Berechnungsformel für beschl. Alterung
 - Fehlende Rückverfolgbarkeit der Prüfmuster
- Annahme das die vorgesiegelten Verpackungssiegel nicht unter Herstellerverantwortung fallen (Keine Nachweise valider Bedingungen)



Product Service

**Mehr Sicherheit.
Mehr Wert.**

Danke für Ihre Aufmerksamkeit!