



**Dr. Dagmar Martin (NMI) / Christoph
Kiesselbach (Schrack & Partner)**

Alterungs- und Degradationstests von
Medizinprodukten

Gefördert durch:



Der heutige Zeitplan



Rechtlicher Rahmen
(Schrack & Partner)



MDR und sich daraus
ableitende Anforderungen
(Schrack & Partner)



Risikobewertung von Oberflächen:
Detektionslimits, Funktioneller Nachweis
(Schrack & Partner/ NMI)



Extrahierbare und
auswaschbare Stoffe:
Messung und Bewertung
(NMI)



Alterungsprüfung:
Beschleunigt vs. Echtzeit
(NMI)



Praktische Umsetzung/ Beispiele
(Schrack & Partner/NMI)





Alterungs- und Degradationstests von Medizinprodukten Rechtlicher Rahmen und Anforderungen der MDR

Online, 19.01.2022

- Rechtlicher Rahmen
- Anforderungen in der MDR

Rechtlicher Rahmen

- Verordnung über Medizinprodukte (EU) 2017/745 (MDR) **Gültig seit 26.05.2021**
- Verordnung über In-vitro-Diagnostika (EU) 2017/746 (IVDR) **Gültig ab 26.05.2022**



- Verordnungen: Unmittelbar gültiges EU-Recht
- Nationale Umsetzung nur noch für explizit genannte oder unregelte Bereiche
- Weitere Übergangsregelungen



**VERORDNUNG (EU) 2017/745 DES EUROPÄISCHEN
PARLAMENTS UND DES RATES**

vom 5. April 2017

über Medizinprodukte, zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, der
Verordnung (EG) Nr. 178/2002 und der Verordnung (EG)
Nr. 1223/2009 und zur Aufhebung der Richtlinien 90/385/EWG und
93/42/EWG des Rates

(Text von Bedeutung für den EWR)

(ABl. L 117 vom 5.5.2017, S. 1)

- Zusätzliche Quellen zum Stand der Technik:
 - MDCG Leitlinien (momentan keine Informationen zu Haltbarkeit / Alterung)
 - Gemeinsame Spezifikationen (möglich u.a. für Anforderungen aus Anhang I, momentan keine GS zu Haltbarkeit / Alterung)
 - (harmonisierte) Normen (entweder themenbezogen wie z.B. Verpackung/beschleunigte Alterung und/oder spezifisch produktbezogen, Harmonisierung zur MDR momentan noch nicht weit fortgeschritten)

Guidance - MDCG endorsed documents and other guidance

Deutsch English

This page provides a range of documents to assist stakeholders in applying Regulation (EU) 2017/745 on medical devices (MDR) and Regulation (EU) 2017/746 (IVDR) on in vitro diagnostic medical devices. The majority of documents on this page are endorsed by the Medical Device Coordination Group (MDCG) in accordance with Article 105 of the MDR and Article 99 of the IVDR. They are drafted in collaboration with interested parties represented in the various groups and denominated by the following format: "MDCG Year-Number-revision".

The documents on this page are not legally binding. They present a common understanding of how the MDR and IVDR should be applied in practice aiming at an effective and harmonised implementation of the legislation.

Medical devices

Regulation (EU) 2017/745

	Short name:
	Medical devices
	Base:
	<p>Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC</p>
	<p>OJ L Applicable 117 from of 5 26.05.2021 May 2017</p>

Anforderungen in der MDR

- Übergeordnete Anforderung in Anhang I, 6:
„Die Merkmale und die Leistung des Produkts dürfen nicht soweit beeinträchtigt werden, dass die Gesundheit oder die Sicherheit des Patienten oder Anwenders oder gegebenenfalls Dritter während der Lebensdauer des Produkts gefährdet wird, wenn das Produkt Belastungen ausgesetzt wird, wie sie unter normalen Verwendungsbedingungen auftreten können, und es ordnungsgemäß entsprechend den Anweisungen des Herstellers instand gehalten wurde.“

ANHANG I

**GRUNDLEGENDE SICHERHEITS- UND
LEISTUNGSANFORDERUNGEN**

KAPITEL I

ALLGEMEINE ANFORDERUNGEN

1. Die Produkte erzielen die von ihrem Hersteller vorgesehene Leistung und werden so ausgelegt und hergestellt, dass sie sich unter normalen Verwendungsbedingungen für ihre Zweckbestimmung eignen. Sie sind sicher und wirksam und gefährden weder den klinischen Zustand und die Sicherheit der Patienten noch die Sicherheit und die Gesundheit der Anwender oder gegebenenfalls Dritter, wobei etwaige Risiken im Zusammenhang mit ihrer Anwendung gemessen am Nutzen für den Patienten vertretbar und mit einem hohen Maß an Gesundheitsschutz und Sicherheit vereinbar sein müssen; hierbei ist der allgemein anerkannte Stand der Technik zugrunde zu legen.
2. Die in diesem Anhang dargelegte Anforderung zur möglichst weitgehenden Minimierung von Risiken ist so zu verstehen, dass Risiken so weit zu verringern sind, wie es ohne negative Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis möglich ist.
3. Die Hersteller führen ein Risikomanagementsystem ein, setzen dieses um, dokumentieren es und schreiben es fort.

Das Risikomanagement ist als kontinuierlicher iterativer Prozess während

- Lagerung/Transport in Anhang I, 7:
„Die Produkte werden so ausgelegt, hergestellt und verpackt, dass ihre Merkmale und ihre Leistung während ihrer bestimmungsgemäßen Verwendung unter Berücksichtigung der Gebrauchsanweisung und der sonstigen Hinweise des Herstellers während des Transports und der Lagerung, z. B. durch Temperatur- oder Feuchtigkeitsschwankungen, nicht beeinträchtigt werden.“

ANHANG I

**GRUNDLEGENDE SICHERHEITS- UND
LEISTUNGSANFORDERUNGEN**

KAPITEL I

ALLGEMEINE ANFORDERUNGEN

1. Die Produkte erzielen die von ihrem Hersteller vorgesehene Leistung und werden so ausgelegt und hergestellt, dass sie sich unter normalen Verwendungsbedingungen für ihre Zweckbestimmung eignen. Sie sind sicher und wirksam und gefährden weder den klinischen Zustand und die Sicherheit der Patienten noch die Sicherheit und die Gesundheit der Anwender oder gegebenenfalls Dritter, wobei etwaige Risiken im Zusammenhang mit ihrer Anwendung gemessen am Nutzen für den Patienten vertretbar und mit einem hohen Maß an Gesundheitsschutz und Sicherheit vereinbar sein müssen; hierbei ist der allgemein anerkannte Stand der Technik zugrunde zu legen.
2. Die in diesem Anhang dargelegte Anforderung zur möglichst weitgehenden Minimierung von Risiken ist so zu verstehen, dass Risiken so weit zu verringern sind, wie es ohne negative Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis möglich ist.
3. Die Hersteller führen ein Risikomanagementsystem ein, setzen dieses um, dokumentieren es und schreiben es fort.

Das Risikomanagement ist als kontinuierlicher iterativer Prozess während

- Abrieb/Abbau in Anhang I, 10.4.1:
„Die Produkte werden so ausgelegt und hergestellt, dass die Risiken durch Stoffe oder Partikel, die aus dem Produkt freigesetzt werden können, einschließlich Abrieb, Abbauprodukten und Verarbeitungsrückständen, so weit wie möglich verringert werden.“
- Überlegungen zur Biokompatibilität also immer auch vor dem Hintergrund der Alterung / des Abbaus der Produkte (vor allem bei implantierbaren Produkten relevant)

10.4. Stoffe

10.4.1. Auslegung und Herstellung von Produkten

Die Produkte werden so ausgelegt und hergestellt, dass die Risiken durch Stoffe oder Partikel, die aus dem Produkt freigesetzt werden können, einschließlich Abrieb, Abbauprodukten und Verarbeitungsrückständen, so weit wie möglich verringert werden.

Die Produkte oder die darin enthaltenen Produktbestandteile oder die darin eingesetzten Werkstoffe, die

- invasiv angewendet werden und direkt mit dem menschlichen Körper in Berührung kommen,
- dem Körper Arzneimittel, Körperflüssigkeiten oder sonstige Stoffe, einschließlich Gase, (wiederholt) verabreichen oder entnehmen, oder
- solche Arzneimittel, Körperflüssigkeiten oder sonstige Stoffe, einschließlich Gase, die dem Körper (wiederholt) verabreicht werden, transportieren oder lagern,

- Alterung explizit in Anhang I, 14.2:

„Die Produkte werden so ausgelegt und hergestellt, dass folgende Risiken ausgeschlossen oder so weit wie möglich reduziert werden: [...]

g) Risiken aufgrund der Alterung der verwendeten Werkstoffe oder der nachlassenden Genauigkeit einer Mess- oder Kontrolleinrichtung, die sich dadurch ergeben, dass keine Wartung oder Kalibrierung vorgenommen werden kann (z. B. bei Implantaten).“

- Für aktive implantierbare Produkte noch einmal aufgenommen in 19.1

14.2. Die Produkte werden so ausgelegt und hergestellt, dass folgende Risiken ausgeschlossen oder so weit wie möglich reduziert werden:

- a) Verletzungsrisiken im Zusammenhang mit den physikalischen Eigenschaften einschließlich des Verhältnisses Volumen/Druck, der Abmessungen und gegebenenfalls der ergonomischen Merkmale des Produkts;
- b) Risiken im Zusammenhang mit vernünftigerweise vorhersehbaren äußeren Einwirkungen oder Umgebungsbedingungen, wie z. B. Magnetfeldern, elektrischen und elektromagnetischen Fremdeinflüssen, elektrostatischen Entladungen, Strahlung in Verbindung mit Diagnose- und Therapieverfahren, Druck, Feuchtigkeit, Temperatur, Druck- oder Beschleunigungsschwankungen oder Funksignal-Interferenzen;
- c) Risiken im Zusammenhang mit der Verwendung des Produkts, wenn es mit Werkstoffen, Flüssigkeiten und Stoffen,

- g) Risiken aufgrund der Alterung der verwendeten Werkstoffe oder der nachlassenden Genauigkeit einer Mess- oder Kontrolleinrichtung, die sich dadurch ergeben, dass keine Wartung oder Kalibrierung vorgenommen werden kann (z. B. bei Implantaten).

- Implantationsausweis: Angabe zur voraussichtlichen Lebensdauer und Folgemaßnahmen (Artikel 18(1))
- System zur Überwachung nach dem Inverkehrbringen: Sammlung und Bewertung von Daten während gesamter Lebensdauer des Produkts und Ergreifen notwendiger Maßnahmen (Artikel 83(2)), Dokumentation (Klasse II und höher) in PSUR (Artikel 86(1)); Teil hiervon: Klinische Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen zur Sicherstellung von Sicherheit und Leistung über Lebensdauer (PMCF, Anhang XIV, Teil B, 5)
- UDI-Träger: Gewährleistung der Lesbarkeit während gesamter erwarteter Lebensdauer (Anhang VI, Teil C, 4.10 und 4.11)

►B VERORDNUNG (EU) 2017/745 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES
↓
vom 5. April 2017
über Medizinprodukte, zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 und der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 und zur Aufhebung der Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG des Rates
[\(Text von Bedeutung für den EWR\)](#)
(ABl. L 117 vom 5.5.2017, S. 1)

Geändert durch:

	Amtsblatt		
	Nr.	Seite	Datum
►MI ↓ VERORDNUNG (EU) 2020/561 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 23. April 2020	L 130	18	24.4.2020

Berichtigt durch:

- C1 [Berichtigung, ABl. L 117 vom 3.5.2019, S. 9 \(2017/745\)](#)
↓
- C2 [Berichtigung, ABl. L 334 vom 27.12.2019, S. 165 \(2017/745\)](#)
↓
- C3 [Berichtigung, ABl. L 241 vom 8.7.2021, S. 7 \(2017/745\)](#)
↓

- An verschiedenen Stellen der MDR wird klargestellt, dass die Einhaltung der Vorgaben auf eine der Risikoklasse und Art des Produktes angemessene Weise erfolgen muss
- Basis ist immer das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Produkts
- Stand der Technik gegebenenfalls in entsprechenden produktbezogenen (bestenfalls harmonisierten) Normen

►B VERORDNUNG (EU) 2017/745 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES
↓
vom 5. April 2017
über Medizinprodukte, zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 und der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 und zur Aufhebung der Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG des Rates
[\(Text von Bedeutung für den EWR\)](#)
(ABl. L 117 vom 5.5.2017, S. 1)

Geändert durch:

		Amtsblatt		
		Nr.	Seite	Datum
►MI	VERORDNUNG (EU) 2020/561 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 23. April 2020	L 130	18	24.4.2020

Berichtigt durch:

- C1 [Berichtigung, ABl. L 117 vom 3.5.2019, S. 9 \(2017/745\)](#)
↓
- C2 [Berichtigung, ABl. L 334 vom 27.12.2019, S. 165 \(2017/745\)](#)
↓
- C3 [Berichtigung, ABl. L 241 vom 8.7.2021, S. 7 \(2017/745\)](#)
↓

Herstellung

- Haltbarkeit und Lagerdauer für Rohmaterial und Komponenten
- Veränderung der Materialien in Prozessen
- Zwischenlagerzeiten
- Herstellungslots (Material, Komponente, Endprodukt)

Transport / Lagerung

- Definition Transport und Lagerbedingungen
- Wichtige Parameter (produktbezogen)
- Vorgabe Lagerungsdauer

Anwendung

- Anwendungsbedingungen
- Zahl Anwendungszyklen
- Wartung / Instandhaltung möglich?
- Aufbereitung?
- Verschleiss?

➤ Generelle Frage: Wo fehlen Informationen? Lassen sich diese mit angemessenem Aufwand erheben?

- Zu berücksichtigende Eigenschaften: chemisch, physikalisch/mechanisch, mikrobiologisch, toxikologisch (Biokompatibilität), leistungsbezogen
- Verwendung vorhandener Informationen (Literatur, Spezifikationen, Daten von Vorgängerprodukten)
- Risikobetrachtung und Möglichkeiten der Überwachung nach dem Inverkehrbringen (ggf. zumindest für Echtzeitalterung)
- Spezifikation der Ausgangsmaterialien und Herstellung der Prüfprodukte: Prüfung an repräsentativen Serienprodukten oder vergleichbar



- Bei Produktvarianten: Worst case Produkte? Bracketing und Matrixing?
- Zeitpunkte der Prüfungen (Sicherheit vs. Aufwand)
- Auswahl der Labore: Akkreditierung möglich? (für USA: GLP erforderlich?) Sonstige Qualifikationen?
- Vorüberlegungen zum Umgang mit negativen Ergebnissen
- Prüfung des Gesamtablaufs oder Prüfung einzelner Aspekte separat

Tables 3a and 3b: Examples of Matrixing Designs for a Product with Three Strengths and Three Container Sizes

3a Matrixing on Time Points

Strength	S1			S2			S3		
Container size	A	B	C	A	B	C	A	B	C
Batch 1	T1	T2	T3	T2	T3	T1	T3	T1	T2
Batch 2	T2	T3	T1	T3	T1	T2	T1	T2	T3
Batch 3	T3	T1	T2	T1	T2	T3	T2	T3	T1

3b Matrixing on Time Points and Factors

Strength	S1			S2			S3		
Container size	A	B	C	A	B	C	A	B	C

Quelle: [ICH Topic Q 1 D](#)



Akkreditierung
schafft Vertrauen

- Planung im Plan zur Überwachung nach dem Inverkehrbringen und im PMCF Plan
- Benötigen spezielle Fragestellung eine gezielte Erhebung von Daten?
- Gibt es spezifische klinische Daten, die benötigt werden?
- Bereits Planung für die Behandlung von abweichenden Daten mit berücksichtigen

KAPITEL VII
ÜBERWACHUNG NACH DEM INVERKEHRBRINGEN, VIGILANZ UND MARKTÜBERWACHUNG

ABSCHNITT 1
Überwachung nach dem Inverkehrbringen

Artikel 83
System des Herstellers für die Überwachung nach dem Inverkehrbringen

ANHANG XIV
KLINISCHE BEWERTUNG UND KLINISCHE NACHBEOBACHTUNG NACH DEM INVERKEHRBRINGEN
TEIL B
KLINISCHE NACHBEOBACHTUNG NACH DEM INVERKEHRBRINGEN



Schrack & Partner
Ingenieure, Naturwissenschaftler
Christoph Kiesselbach
Gerhard-Kindler-Straße 6
72770 Reutlingen
Tel.: +49 7121 51 068 0
Fax: +49 7121 51 068 99
Info@schrack-partner.eu
www.schrack-partner.eu





Dr. Dagmar Martin

- Physikochemikerin
- Leiterin der Arbeitsgruppe „Grenzflächenanalytik im Produktionsprozess“
- seit Juli 2020 Manager Regulatory Affairs – TÜV-Medical Devices

Fokus im MIK

- Unterstützung bei Auswahl, Kontrolle & Bewertung von Ausgangsmaterialien
- Prozessvalidierung und Prozessanalytik
- Entwicklung neuer Analysemethoden

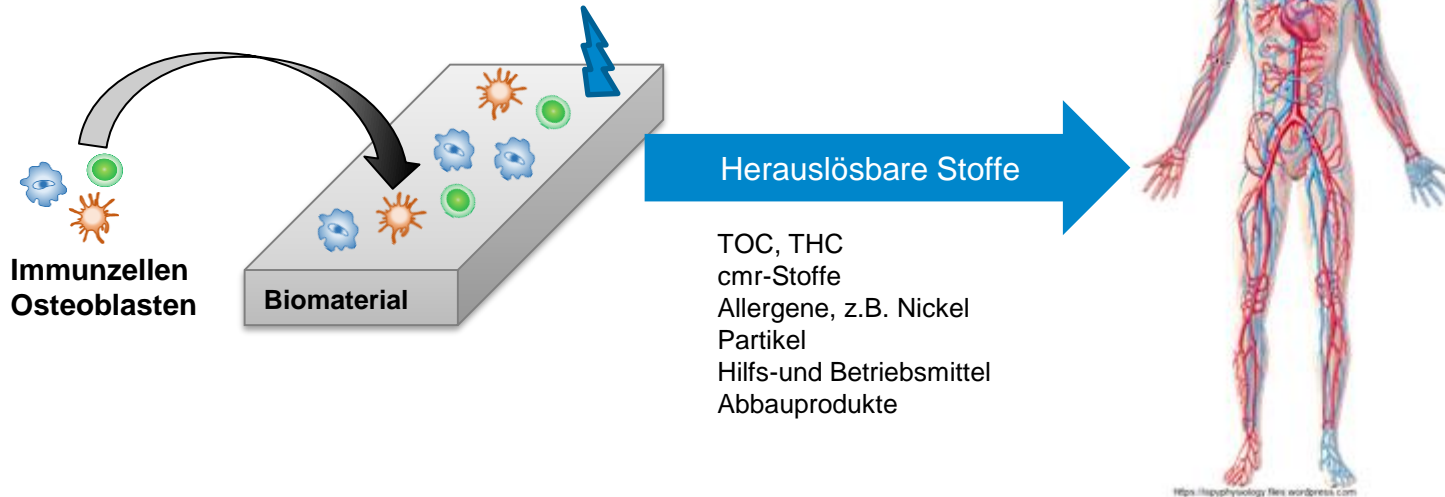
Biologische Beurteilung von Medizinprodukten

Teil 1: Beurteilung und Prüfungen im Rahmen eines Risikomanagementsystems (ISO 10993-1:2020)

Für die biologische Gesamtbeurteilung eines Medizinprodukts müssen folgende Punkte auf ihre Relevanz geprüft werden:

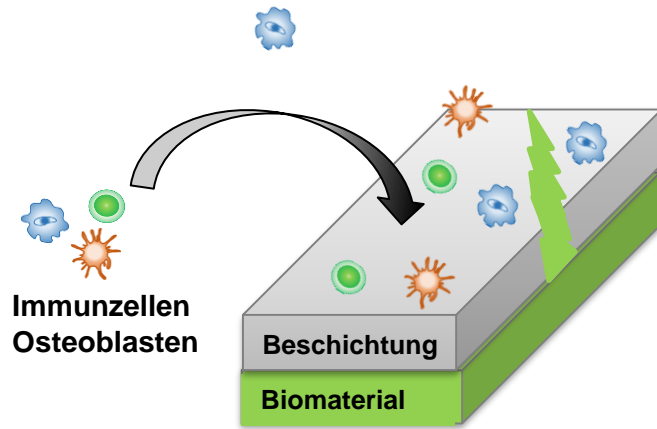
- a) das Material/die Materialien zur Herstellung (d. h. alle Materialien mit direktem und indirektem Kontakt);
- b) vorgesehene Zusatzstoffe, herstellungsbedingte Verunreinigungen und Rückstände (zum Beispiel muss die Prüfung auf Ethylenoxid-Sterilisationsrückstände in Übereinstimmung mit **ISO 10993-7** durchgeführt werden);
- c) Verpackungsmaterialien, die entweder direkt oder indirekt mit dem Medizinprodukt Kontakt haben, können Chemikalien auf das Medizinprodukt übertragen und damit indirekt auf den Patienten oder den Arzt;
- d) herauslösbare Bestandteile (siehe **ISO 10993-17** und **ISO 10993-18**);
- e) Abbauprodukte (siehe ISO 10993-9 für allgemeine Grundsätze bzw. **ISO 10993-13**, **ISO 10993-14** und **ISO 10993-15** zu Abbauprodukten aus Polymeren, Keramiken bzw. Metallen);
- f) andere Bestandteile und ihre Wechselwirkungen im Endprodukt;
- g) Leistungsverhalten und Merkmale des Endprodukts;
- h) physikalische Merkmale des Endprodukts, einschließlich Porosität, Teilchengröße, Form und Oberflächenmorphologie, jedoch nicht darauf beschränkt.

Materialien



- Topographie und chemische Zusammensetzung ausschlaggebend für Einwachsverhalten und Systemimmunologie
- Spitze Partikel an Oberfläche → Entzündungen
- Auswaschbare Stoffe gelangen in Körper → Schädigung

Beschichtung



- TOC, THC
- cmr-Stoffe
- Allergene, z.B. Nickel
- Partikel
- Ablösung von Beschichtungen



- Beschichtung kann sich auflösen (gewollt/ungewollt)

Definition: Extrahierbare / Herauslösbare Substanzen

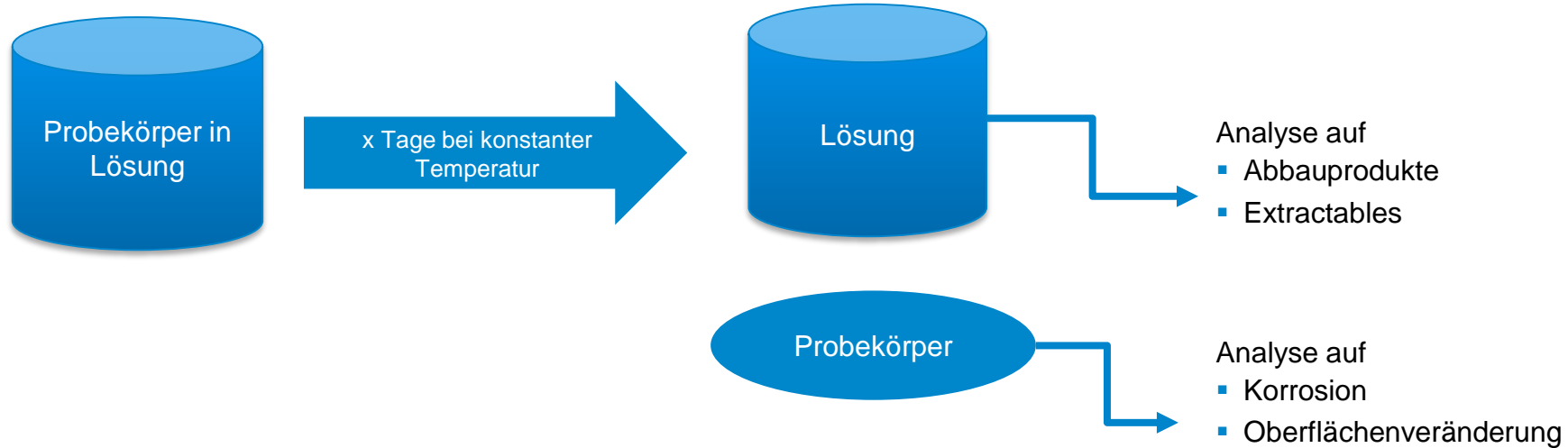
Extrahierbare Substanz

Substanz, die aus einem Medizinprodukt oder Herstellungsstoff freigesetzt wird, wenn das Medizinprodukt oder der Werkstoff **unter Anwendung von Labor-Extraktionsbedingungen und Trägersubstanzen** extrahiert wird.

Herauslösbare Substanz

Substanz, die **während des klinischen Gebrauchs** aus einem Medizinprodukt oder einem Werkstoff freigesetzt wird

Prüfmethode: Abbau/ Degradation



- Abbau durch chemische Veränderung, nicht durch mechanische Belastung bzw. Gebrauch

Teil 13: Qualitativer und quantitativer Nachweis von Abbauprodukten in Medizinprodukten aus Polymeren (ISO 10993-13:2010);

Wichtig

Nachweis von Abbauprodukten, die durch eine chemische Veränderung des fertigen Kunststoffproduktes erzeugt werden, **Bezieht sich nicht auf Abbau**, der während der **vorgesehenen Anwendung durch mechanische Belastungen**, durch Abrieb, durch elektro-magnetische Strahlung oder durch biologische Mediatoren wie Enzyme, andere Proteine und zelluläre Aktivität entsteht.*

Analytik/Grenzwerte

Aufgrund des großen Anwendungsbereiches von Kunststoffen in Medizinprodukten wird **keine spezielle Analysetechnik angegeben oder vorgeschrieben**. In diesem Teil von ISO 10993 werden auch **keine spezifischen Forderungen an zulässige Gehalte von Abbauprodukten** angegeben.*

* zitiert aus 1 Anwendungsbereich der Norm

Analytische Verfahren zur Charakterisierung eines Kunststoffes

Lösungviskometrie

Mittelwerte der
Molmassenverteilung,
Verzweigungsgrad

Quellvermögen

Vernetzungsdichte

Rheologie

Schmelzbereich,
Schmelzviskosität,
thermische Beständigkeit,
Molmassenverteilungen

Chromatographie

GC HPLC für Restmonomere,
Zusatzstoffe und auslaugbare
Substanzen,
Ausschluss/Gelpermeationschr
omatographie für Mittelwerte
der Molmassenverteilungen und
Veränderungen in der
Molmassenverteilung,
Massenspektrometrie zur
Identifizierung

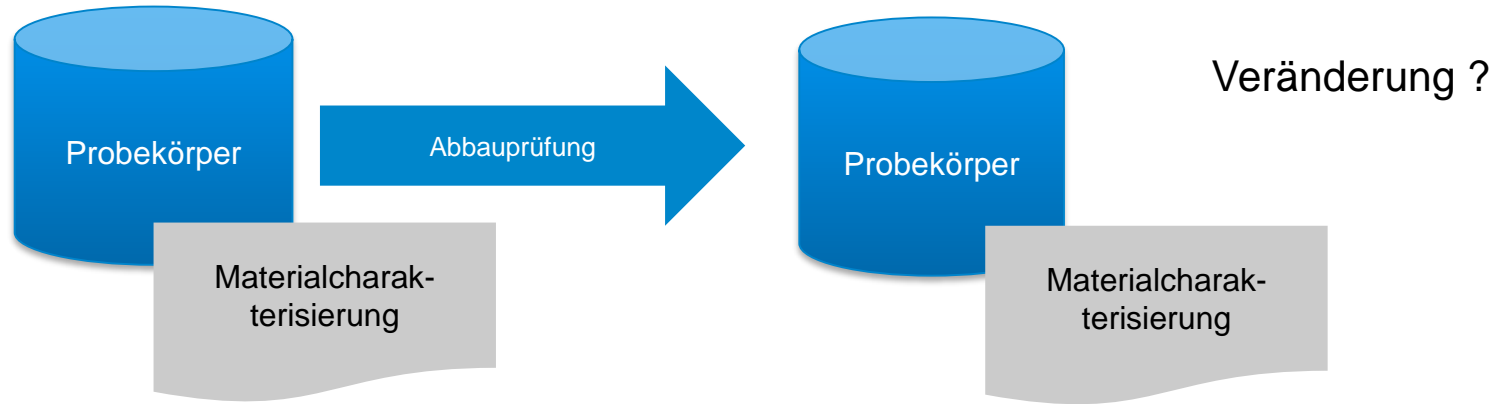
Spektroskopische Verfahren

UV, IR, NMR, MS zur
Identität und
Zusammensetzung, AAS
zur Bestimmung des
Katalysatorgehalts und der
Schwermetalle

Thermische Analyse

Differential Scanning
Kalorimetrie für
Glasübergang,
Schmelzbereich oder
Erweichungspunkt, Blends

Charakterisierung des Ausgangszustands



Vor der Abbauprüfung muss eine Charakterisierung des Werkstoffs erfolgen, um den Ist-Zustand zu kennen und Änderungen erkennen zu können!

☞ Anteil an cmr Stoffen beachten

Teil 18: Chemische Charakterisierung von Werkstoffen für Medizinprodukte im Rahmen eines Risikomanagementsystems (ISO 10993-18:2020);
VORNORM 2020-03 ISO/TS 10993-19:2020-03 Biologische Beurteilung von Medizinprodukten - Teil 19: Physikalisch/chemische, morphologische und topographische Charakterisierung

Teil 18: Chemische Charakterisierung von Werkstoffen für Medizinprodukte im Rahmen eines Risikomanagementsystems

- Identifizierung und ggfs. Quantifizierung der Herstellungswerkstoffe des Medizinprodukte (Konfiguration)
- Identifizierung und ggfs. Quantifizierung der in den einzelnen Herstellungswerkstoffe enthaltene chemische Bestandteile (Werkstoffzusammensetzung)
- Identifizierung und ggfs. Quantifizierung der beim Herstellungsprozess verwendeten chemischen Bestandteile, einschließlich der Hilfsstoffe für die Verarbeitung und der Rückstände
- das Potential des Medizinprodukts und/oder seiner Herstellungswerkstoffe, chemische Substanzen freizusetzen, denen eine potentiell betroffene Person unter klinischen Gebrauchsbedingungen ausgesetzt sein könnte.



Chemische Charakterisierung

Prozess des Erhalts von chemischen Informationen, entweder durch Informationserfassung oder durch Informationsermittlung, z.B. durch Literaturrecherche oder chemische Prüfung



Chemische Information

Chemische und ggfs. quantitative Kenntnis über Konfiguration, Zusammensetzung und Herstellung des Medizinprodukts
und/oder

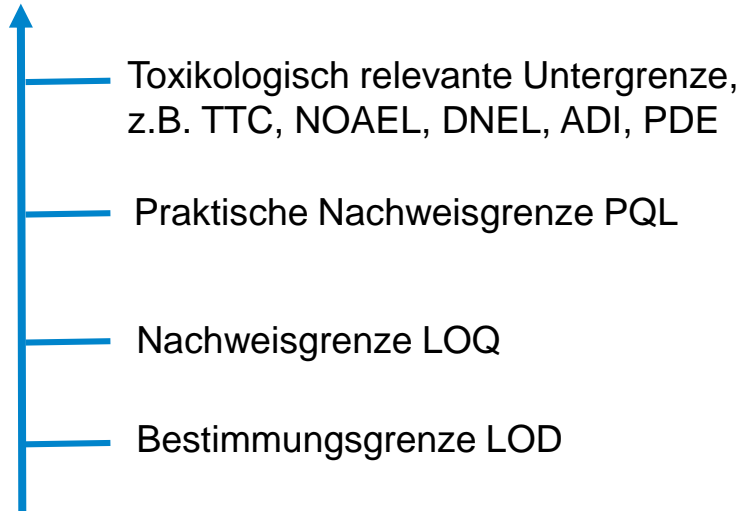
Herstellungswerkstoffe anhand denen die Identität und Mengen der in den Werkstoffen und im Medizinprodukt enthaltenen Bestandteile freigesetzt werden



Anmerkung 2 zum Begriff:

Chemische Informationen können zur Feststellung der hypothetischen Freisetzung von Chemikalien aus einem Medizinprodukt herangezogen werden, die im ungünstigsten Fall, dass alle im Medizinprodukt enthaltenen Chemikalien unter den klinischen Gebrauchsbedingungen des Medizinprodukts aus diesem freigesetzt werden, möglich ist.

Wie empfindlich muss eine chemische Charakterisierung für Medizinprodukte sein?



Kenntnis über toxikologisch relevante Stoffe vor der Charakterisierung notwendig, z.B. aus Kenntnis der Hilfs- und Betriebsstoffe oder aus Screening

Bestimmung eines analytischen Schwellenwerts

$$AET = \frac{DBT}{U_F} * \frac{A}{BC}$$

- A Anzahl extrahierbarer Muster
- B Volumen des Extrakts
- C Häufigkeit der klinische Exposition (Stück/Tag)
- DBT Dosed Based Treshold
- UF Unsicherheitsfaktor

Grenzwertfindung (für DBT)

Allgemeine TTC-Werte nach ISO/TS 21726

Kontaktdauer	≤ 1 Monat	<1 – 12 Monate	>1 – 10 Jahre	>10 Jahre
Akzeptale Tagesdosis	120 µg/d	20 µg/d	10 µg/d	1,5 µg/d

Kategorie ISO 10993-1

≤ 24h ≤ 30d

> 30d

[qtec-Neuerungen-ISO-10993-18.pdf \(qtec-group.com\)](#)

How sensitive does chemical characterization of medical devices need to be? Calibration of analytical evaluation thresholds with the carcinogenic potency database

Author links open overlay panel [Todd A. Kennedy](#) [Mark J. Spinti](#)

Prüfmethode: Abbau/ Degradation mit mechanischer Belastung



Simulation einer in Normen festgelegten Prüfdauer

Lösung

Analyse auf

- Abbauprodukte
- Extractables
- Leachables

Probekörper

Analyse auf

- Korrosion
- Oberflächenveränderung



Produktnormen beachten!

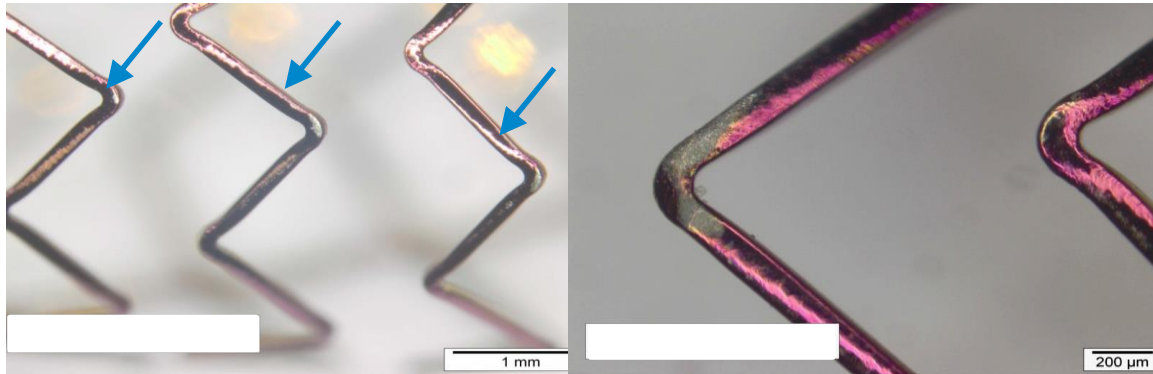
Beispiel ASTM F2477 (Stents)

- Simulation einer Prüfdauer von **zehn Jahren** bei einem Puls von 72 Schlägen pro Minute oder 380 Millionen Lastwechsel
- Prüffrequenz liegt zwischen 40 und 70 Hz

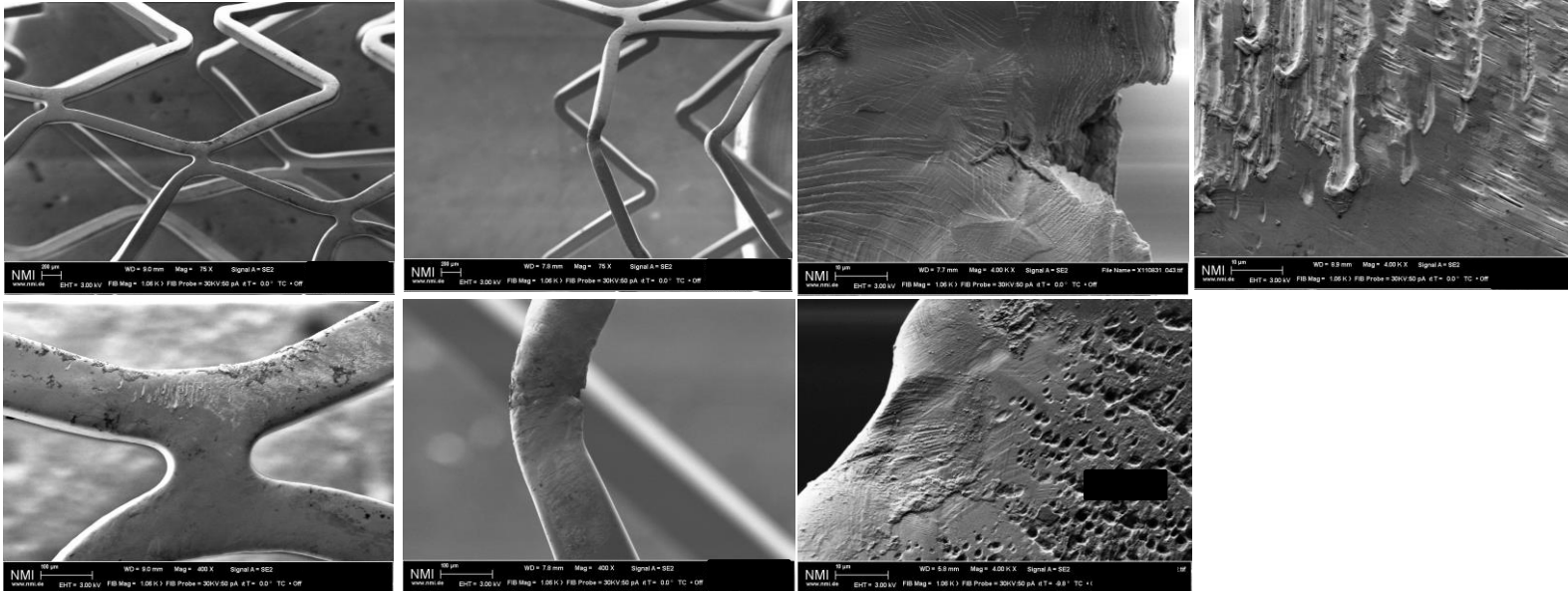
LM-Untersuchungen nach Ermüdungsprüfung

- Material fatigue of metals reveals itself in the form of breaks which, on a smooth metallic surface, can range from micro- and macro-cracks to fractures. Damage is localized at points of highly concentrated tension on gliding bands. Other sites for potential damage are crystal or dual crystal edge failures or inclusions

(William D. Callister, Jr.: Materials Science and Engineering, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2007).



REM-Untersuchungen nach Ermüdungsprüfung



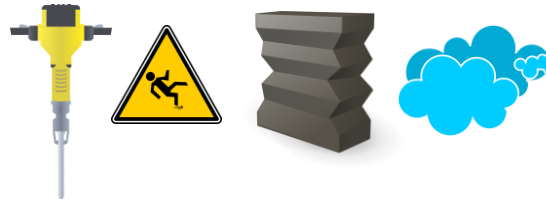
- Mechanische Schäden / Kratzer
- Risse, Ermüdungsbrüche
- Lochfraß

Beschleunigte Alterung

Norm

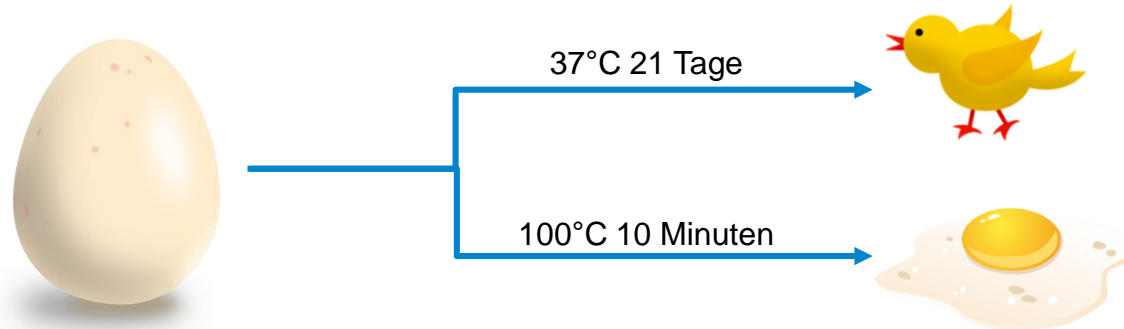
- ASTM F1980 - Standard Guide for Accelerated Ageing of Sterile Medical Device Packages.
 - Sechs Wochen Lagerung bei 55°C entsprechen einem Jahr bei Normalbedingungen

- Transportbedingungen werden simuliert



Anmerkung

- Produkt und Verpackung müssen Temperaturerhöhung überstehen



Beschleunigte Alterung vs Echtzeitprüfung

	Beschleunigte Alterung	Echtzeitprüfung
Temperatur	Über 37°C, aber unterhalb des Schmelz-oder Erweichungsbereichs des Kunststoffes, wenn möglich 70 ± 2 °C	37 ± 1 °C
Prüfzeitraum	Vorgesehene Anwendung < 30 Tage: zwischen 2 Tagen und 7 Tagen*	Vorgesehene Anwendung < 30 Tage: vier alternative Prüfzeiträume inklusiv 30 Tage
	Vorgesehene Anwendung > 30 Tage: zwischen 2 Tagen und 60 Tagen*	Vorgesehene Anwendung > 30 Tage: 1 Monat, 3 Monaten, 6 Monaten und 12 Monaten

Beschleunigte Abbauprüfung (10993-13)

*Wenn die gewählte Temperatur nicht 70 °C beträgt, kann es erforderlich sein, den Prüfzeitraum anzupassen.

Grundsätzliche Sicherheits- und Leistungsanforderungen (MDR, Abschnitt 10.4.1)

- Krebserzeugende, erbgutverändernde und fortpflanzungsgefährdende Stoffe dürfen einen Anteil von 0,1 Prozent Massenanteil nicht übersteigen
- In bestimmten Fällen kann eine Rechtfertigung für eine höhere Konzentration an CMR-Stoffen vorliegen

Betrifft das gesamte Produkt inklusive Hilfs- Betriebsstoffe und Reaktionsprodukte

- Genaue Kenntnis der Prozessparameter nötig
- Änderungen müssen vom Lieferanten mitgeteilt werden
- Identifizierung und wenn möglich Ersatz möglicher Risikostoffe im Prozess

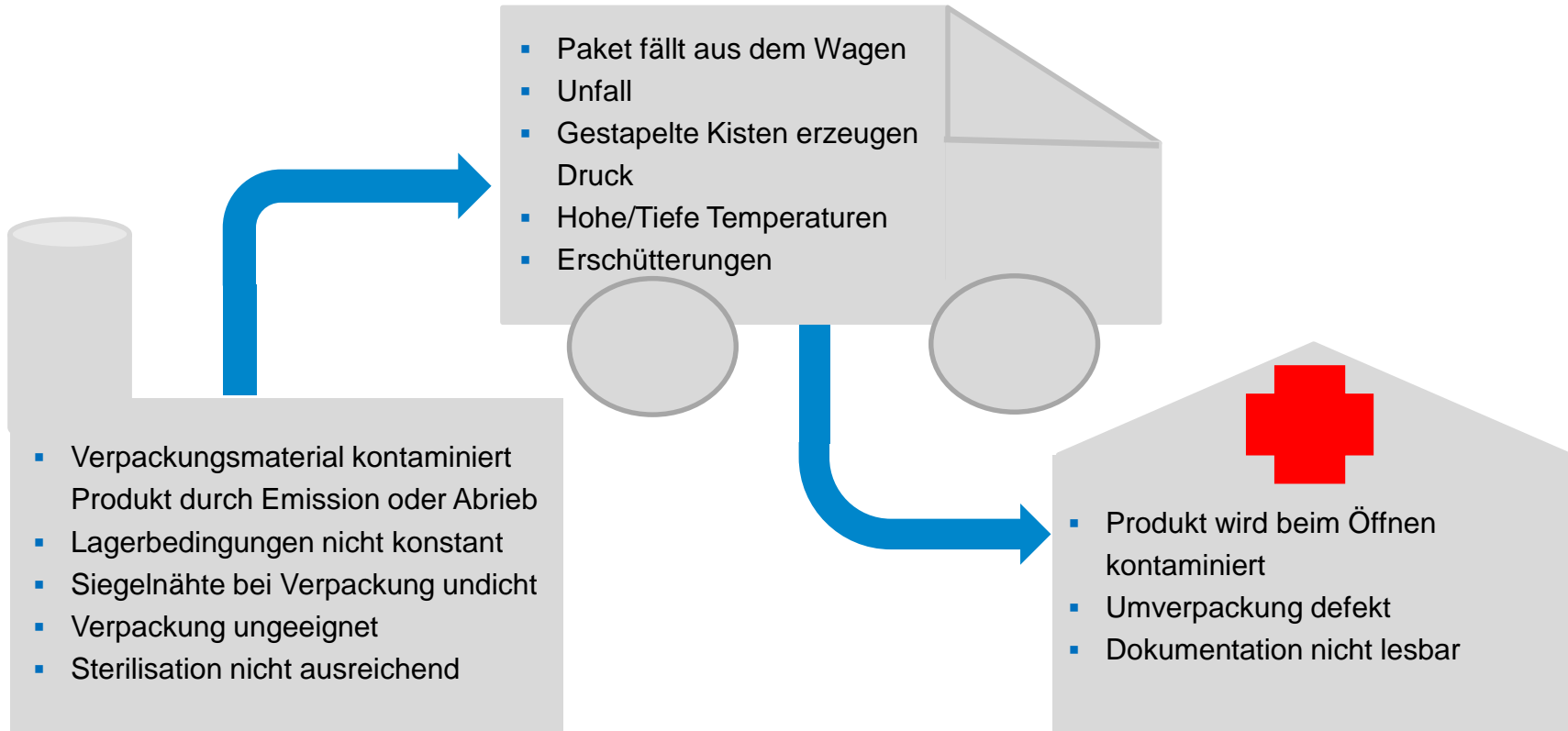
Kapitel 1 Allgemeine Anforderungen

7. Die Produkte werden so ausgelegt, hergestellt und verpackt, daß ihre Merkmale und ihre Leistung während ihrer **bestimmungsgemäßen Verwendung** unter Berücksichtigung der Gebrauchsanweisung und der sonstigen Hinweise des Herstellers während des Transports und der Lagerung, z.B. **durch Temperatur- oder Feuchtigkeitsschwankungen** nicht beeinträchtigt werden.

10.2. Die Produkte werden so ausgelegt, hergestellt und verpackt, dass die Risiken durch Schadstoffe und Verpackung und Rückstände für Patienten – unter **Berücksichtigung der Zweckbestimmung des Produkts- sowie durch Transport-, Lager- und Bedienungspersonal** so gering wie möglich gehalten werden..

11.4 Produkte, deren Kennzeichnung die Aufgabe eines speziellen mikrobiellen Status enthält, werden so ausgelegt, hergestellt und verpackt, dass gewährleistet ist, dass der angegebene **mikrobielle Status nach dem Inverkehrbringen und unter den vom Hersteller festgelegten Lager- und Transportbedingungen** erhalten bleibt

Risikoanalyse: Verpackung/Transport



Transitsimulation

Die Versandvalidierung ist für Medizinprodukte mit CE-Kennzeichnung obligatorisch. *

Normen

- DIN EN ISO 11607-1 – Verpackungen für in der Endverpackung zu sterilisierende Medizinprodukte – Teil 1: Anforderungen an Materialien, Sterilbarrieresysteme und Verpackungssysteme.
- ISTA Procedure 3A: Packaged-Products for Parcel Delivery System Shipments 70kg (150 lb) or Less (standard, small, flat or elongated)
- ASTM D4169: Standard Practice for Performance Testing of Shipping Containers and Systems.

Es werden die Bedingungen beim Transport simuliert

Vibration, Stapeln, Fall aus bestimmten Höhen, Kompression und verschiedene Klimabedingungen

Anmerkungen:

Schadensanalysen haben gezeigt, dass auch die Lage der Pakete/Container auf einem Schiff für Korrosionserscheinungen ausschlaggebend sein kann.

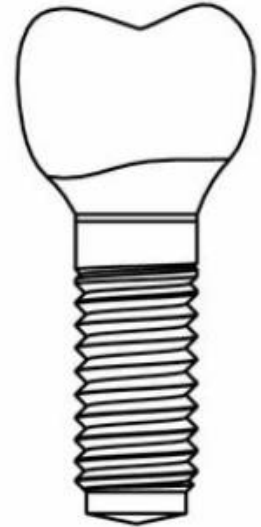
Transport kontaminierter Produkte im Falle wiederverwendbarer Instrumente muss beachtet werden

Beispiel 1: Projekt Zahnfee

Kleben von zweiteiligen Abutments in der Zahnimplantologie

Ziel: Untersuchung geklebter Hybridabutments aus Keramik und Titan

- Prüfungen Temperaturwechsel und Beständigkeit gegen Lebensmittel
- Qualifizierung der geklebten Produkte nach ISO 14801:2017

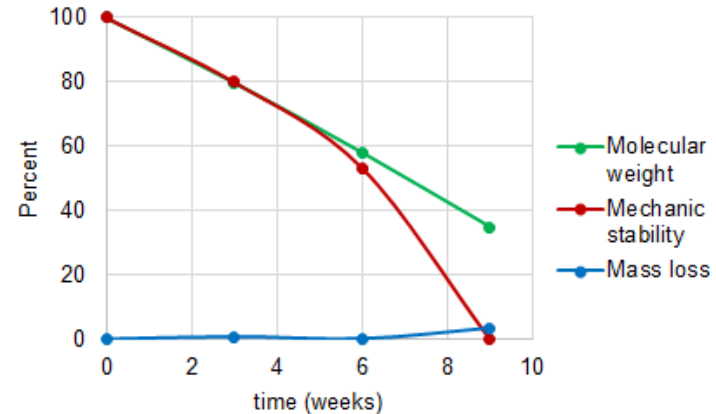


Beispiel 2: Abbau unter kontrollierten Bedingungen

- PCL nonwoven scaffolds mit biofunktionaler Beschichtung
- Gammasterilisation (15 kGray)
- Beschleunigter simulierter Abbau bei 57°C (ISO 10993-13 und 13781)

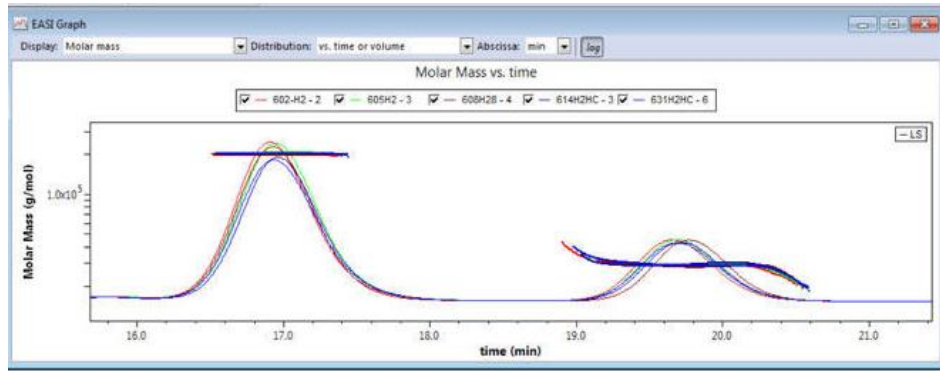


50% Stabilität nach 6 Wochen Auslagerung bei
57°C (~36 Wochen Realzeit)



**Molekulargewicht und Mechanik früher beeinflusst als über Gravimetrie messbar,
deshalb Kombination von mehreren Verfahren notwendig**

Mögliche Analysemethoden



- Echtzeitalterung unter simulierten Bedingungen
- Gravimetrie
- Änderungen im Molekulargewicht (GPC)
- Mechanische Prüfungen

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



Nehmen Sie gerne mit uns Kontakt auf: +49 (0)7121 51530863

Name des Vortragenden: Dr. Dagmar Martin

E-Mail: dagmar.martin@nmi.de

Gefördert durch:  **forum**
gesundheitsstandort  **BW**


Baden-Württemberg
MINISTERIUM FÜR WIRTSCHAFT, ARBEIT UND TOURISMUS