

الدلائل الإرشادية المنظمة لأعمال اللجنة العلمية المتخصصة لتقييم دراسات الثبات (Biocompatibility) الخاصة

بالمستلزمات الطبية

١- تعريفات: تم اعتماد التعريفات المشار إليها في Annex I

٢- قواعد عامة بخصوص Package Validation/Stability Study :

أولاً:

١- بالنسبة للمستلزمات الطبية محلية التصنيع يتعين تقديم دراسات ثبات تم إجراؤها عند ظروف تخزين:

$30\text{ C}^{\circ} \pm 2, \text{RH } 65 \pm 5\%$

٢- وبالنسبة للمستلزمات الطبية المستوردة يتم الإلتزام بدرجة الحرارة المذكورة بدراسة الثبات التي قام بها المصنع وعلى الموزع أو الوكيل الإلتزام بظروف التخزين و النقل و التوزيع التي يحددها المصنع **على ان يتم منح مهلة عام**

يتم بعدها تقديم دراسات ثبات تم إجراؤها عند ظروف تخزين

$30\text{ C}^{\circ} \pm 2, \text{RH } 65 \pm 5\%$

ثانياً: أقصى مدة صلاحية تمنح للمستلزمات الطبية:

- تعتبر مدة الصلاحية خمس سنوات هي أقصى مدة تمنح لجميع المستلزمات الطبية وعلى الشركات المستوردة مراعاة ذلك و إستيراد عبوات مدون عليها تاريخ الصلاحية خمس سنوات.

- السماح بمعالجة مدة الصلاحية للمستلزمات إلى خمس سنوات على العبوة الخارجية فقط بمعرفة المستورد و تحت إشراف إدارة التفتيش على المستلزمات الطبية

- وفي حالة قيام أى شركة بطلب مدة صلاحية أكثر من خمس سنوات يتعين عليها تقديم دراسة ثبات تم إجراؤها عند

ظروف تخزين

$30\text{ C}^{\circ} \pm 2, \text{RH } 65 \pm 5\%$ حيث ان جمهورية مصر العربية تقع فى نطاق Zone IVa ويتم عرضها على اللجنة العلمية المتخصصة لدراسة الثبات للمستلزمات الطبية لتقييمها ثم يتم العرض على اللجنة المختصة بتسجيل المستلزمات

ثالثا:

ضرورة عرض دراسات ثبات المستلزمات الطبية المحلية التصنيع علي اللجنة العلمية المتخصصة لدراسة الثبات مرفقا بها عينات محرزة من قبل ادارة التفتيش ومختومة من الجهة التي قامت باجراء الدراسة (المصنع/معمل معتمد) على أن يتم الاحتفاظ بتلك العينة فى المصنع طوال فترة سريان اخطار تسجيل المستلزم الطبى ،ومتابعة ذلك من خلال ادارة التفتيش على المستلزمات الطبية

رابعا:

١- في حالة اجراء دراسة الثبات لدي الشركة المنتجة يتعين علي المصنع تقديم افادة من ادارة التفتيش علي المستلزمات الطبية تفيد بان المصنع مرخص من وزارة الصحة و لديه معمل مجهز لاجراء دراسة الثبات وذلك بخطاب التحريز المرفق بالعينة المحرزة المشار اليها في البند ثالثا على ان يتم منح الشركات المنتجة مهلة عام لاعتماد معامل المصانع من قبل المجلس الوطني للاعتماد وفقا للمواصفة القياسية العالمية ISO -17025

٢- وفي حالة عدم توافر امكانية اجراء دراسة الثبات او بعض الاختبارات يمكن للشركة اجراء الاختبارات لدى جهة معتمدة لذلك علي ان يتم تقديم شهادة تاهيل/ اعتماد جهة اصدار دراسة الثبات طبقا للمواصفة القياسية العالمية ISO-17025 الصادرة من جهة الاعتماد مع التقدم بما يثبت ان the scope of accreditation لهذه الجهة يتضمن اعتمادها لاجراء الاختبارات المقدمة وتكون نتائج هذه الاختبارات تحت مسؤولية الشركة المنتجة ويمكن ادراج نتائج هذه الاختبارات كجزء من دراسة الثبات للمنتج.

خامسا:

يتعين علي المصنع اثبات ظروف التخزين الواردة بدراسة الثبات في ال Labeling الخاصة بالمستلزم الطبى ومتابعة الالتزام بظروف التخزين من قبل ادارة التفتيش علي المستلزمات الطبية

٣-بالإشارة الى القواعد المعتمدة من اللجنة المختصة بتسجيل المستلزمات الطبية لاجراء تعديل علي بيانات
مستلزمات طبية مسجلة تقتضي العرض على اللجنة العلمية المتخصصة لدراسات الثبات قررت اللجنة الاتي:

يتم اعتماد القواعد الاتية على ان يتم :

☒ اضافة اشتراط تقديم دراسة **Biocompatibility** المجددة للقواعد التالية:

- مد مدة صلاحية المستلزمات الطبية المسجلة: وذلك للمستلزمات الطبية محلية التصنيع و المصنعة في دول غير مرجعية.

- تغيير أو إضافة عبوة: وذلك للمستلزمات الطبية محلية التصنيع و المصنعة في دول غير مرجعية

- اضافة أو تغيير طريقة تعقيم: وذلك لجميع المستلزمات الطبية

- تغيير ظروف التخزين: وذلك لجميع المستلزمات الطبية

☒ في حالة تغيير أو إضافة عبوة يشترط تقديم عينة لكل من العبوة المسجلة و العبوة الجديدة المطلوب اضافتها

<p style="text-align: right;">(جلسة ٢٠١٦/٠٢/١١)</p> <p>أ. بخصوص مد مدة صلاحية أى مستلزم طبي: ب. فى حالة مد مدة صلاحية أى مستلزم طبي (اعادة تسجيل /متغيرات) يتم اجراء الأتى: ت. مخاطبة notified body للتحقق من صحة مد مدة صلاحية المستلزم الطبي أو تقديم دراسة ثبات ث. يتم عرضها على اللجنة العلمية المتخصصة لتقييم دراسات ثبات المستلزمات الطبية على أن يتم ج. منح مهلة ٣ أشهر لتوفيق الأوضاع اعتبارا من تاريخ هذه اللجنة</p> <p style="text-align: right;">(جلسة ٢٠١٧/١/٥)</p> <p>ح. تعديل قرار اللجنة الفنية الخاصة بتسجيل مستحضرات التجميل والمستلزمات الطبية والمبيدات الحشرية المنزلية والمطهرات الصادر بجلسة ٢٠١٤/١٠/٢١ بخصوص مد/خفض مدة صلاحية المستلزمات الطبية المسجلة ليصبح كالاتى: i. يتم تحديد أسباب تعديل مدة الصلاحية (Justification) فى شهادة shelf life ويتم العرض على اللجنة المختصة بتسجيل المستلزمات الطبية . ii. الغاء ما يخالف ذلك من قرارات.</p>	<p>بخصوص مد مدة صلاحية المستلزمات الطبية المسجلة</p>
<p style="text-align: right;">(جلسة ٢٠١٧/٠٢/٢٣)</p> <p><u>الموافقة على تعديل المستندات المطلوبة لإضافة طريقة تعقيم لتصبح كالاتى:</u></p> <p>١. طلب من الشركة موقع ومختوم لإضافة طريقة التعقيم ٢. Performance data for new sterilization method/s ٣. Comparison study between old &new sterilization methods ٤. Inner &outer label for New Sterilization Methods ٥. (CE, ISO-13485, Declaration of conformity) ٦. خطاب معتمد من الشركة المنتجة يفيد بالاتى: *عدم وجود أي تغيير في المنتج من حيث المواد الخام ،مدة الصلاحية ،التغليف و التعبئة ،التحليل ، وبيانات العبوات الداخلية والخارجية، التصنيف، الغرض من الاستخدام GMDN code مع توضيح التعديل المطلوب</p>	<p>بخصوص إضافة أو تغيير طريقة تعقيم</p>

٧. صورة من اخطار تسجيل المستلزم ٨. العرض على اللجنة العلمية المتخصصة لتقييم دراسات الثبات للمستلزمات الطبية ثم اللجنة المختصة بتسجيل المستلزمات الطبية.
--

<p>(جلسة ٢٠١٣/١٢/١٧)</p> <p><u>قاعدة عامة بخصوص طلب الشركات اجراء تعديل فى العبوة المسجلة لمستلزم طبي :</u></p> <p><u>*فى حال تغيير عدد الوحدات فى العبوة المسجلة:</u> قررت اللجنة ألا يتم طلب دراسة ثبات فى حالة اذا ما كان هذا التعديل مرتبط بتغيير عدد الوحدات فى العبوة المسجلة .</p> <p><u>*فى حال تغيير/إضافة عبوة :</u> قررت اللجنة أن يتم عرض دراسة الثبات المقدمة من الشركة الخاصة بالعبوة الجديدة على اللجنة العلمية المتخصصة لتقييم دراسات الثبات للمستلزمات الطبية قبل العرض على اللجنة الفنية مع تعديل قاعدة تغيير/إضافة عبوة التى تم اعتمادها من اللجنة الخاصة بتسجيل مستحضرات التجميل - مستلزمات طبية مبيدات حشرية منزلية ومطهرات بجلسة ٢٠١٢/٠١/٠٣ لتصبح كالاتى:</p> <p><u>الموافقة على اعتماد المستندات الاتية لتغيير أو إضافة عبوة على ألا يتم طلب دراسة ثبات فى حالة تغيير أو إضافة عبوة للمستلزمات الطبية الغير معقمة:</u></p> <p>١- طلب موقع و مختوم من الشركة المستوردة لإضافة/تغيير عبوة للمستلزم الطبى المسجل بوزارة الصحة.</p> <p>٢- شهادة شهادة CFM From FDA stating GMP موثقة فى حالة عدم التمكن من التأكد من صحتها للمستلزمات الأمريكية المنشأ أو شهادة CE-ISO 13485+Free Sale From reference country للشركة المنتجة موثقة فى حالة عدم التمكن من التأكد من صحتها صادرة من وزارة الصحة من بلد المنشأ</p> <p>٣- خطاب معتمد من المصنع القانوني /الشركة المنتجة يفيد بعدم وجود اى تغيير فى المستلزم من حيث المواد الخام ،مدة الصلاحية،التغليف و التعبئة،التعقيم،التحليل،دراسة الثبات،وبيانات العبوات الداخلية والخارجية،التصنيف، الغرض من الإستخدام، GMDN code مع ايضاح وجه الاختلاف فى التعبئة او العدد.</p>	<p>بخصوص تغيير أضافة عبوة</p>
---	---

4- New Packaging certificate mentioning the packaging material and packed quantity

٥- احضار Inner & outer label معتمد من الشركة المنتجة.

٦- دراسة ثبات معتمدة من الشركة المنتجة.

٧- صورة من أصل اخطار التسجيل

(جلسة ٢١/٠٧/٢٠١٦)

أ. لا يتعين تقديم دراسة ثبات في حالة حدوث تغيير في العبوة الخارجية (Secondary packaging) ويتم تقديم دراسة الثبات في حالة حدوث تغيير في (Primary Packaging)

ب. تعديل قاعدة تغيير/إضافة عبوة المعتمدة من قبل اللجنة الفنية الخاصة بتسجيل مستحضرات التجميل والمستلزمات الطبية والمبيدات الحشرية المنزلية والمطهرات بجلسة ١٧/١٢/٢٠١٣ لتصبح المستندات كالاتي:

١- طلب موقع و مختوم من الشركة المستوردة لاضافة/تغيير عبوة للمستلزم الطبي المسجل بوزارة الصحة.

٢- شهادة CFG From USFDA stating GMP موثقة في حالة عدم التمكن من التأكد من صحتها للمستلزمات الأمريكية المنشأ أو شهادة CE-ISO 13485+Free Sale From reference country للشركة المنتجة موثقة في حالة عدم التمكن من التأكد من صحتها صادرة من وزارة الصحة من بلد المنشأ

٣- خطاب معتمد من المصنع القانوني /الشركة المنتجة يفيد بعدم وجود اي تغيير في المستلزم من حيث المواد الخام ،مدة الصلاحية،التغليف و التعبئة،التعقيم،التحليل،دراسة الثبات،وبيانات العبوات الداخلية والخارجية،التصنيف، الغرض من الاستخدام، GMDN code مع ايضاح وجه الاختلاف في التعبئة او العدد.

4-New Packaging certificate mentioning the packaging material and packed quantity -٢

<p>٥- احضار Inner & outer label معتمد من الشركة المنتجة.</p> <p>٦- دراسة ثبات معتمدة من الشركة المنتجة.</p> <p>صورة من أصل اخطار التسجيل</p> <p>على أن يتم اتباع الاتي:</p> <ul style="list-style-type: none">- عرض دراسة الثبات المقدمة من الشركة الخاصة بالعبوة الجديدة على اللجنة العلمية المتخصصة لتقييم دراسات الثبات للمستلزمات الطبية قبل العرض على اللجنة المختصة بتسجيل المستلزمات الطبية .- لا يتم طلب Sterilization validation report فى حالة تغيير /إضافة عبوة للمستلزمات الطبية غير المعقمة طبقا لقرار اللجنة الفنية الخاصة بتسجيل المستلزمات الطبية بجلسة ٢٠١٣/٠١/٠٣- لا يتم طلب دراسة ثبات فى حالة تغيير عدد الوحدات فى العبوة المسجلة /تغيير فى ال secondary packaging <p>(جلسة ٢٠١٨/٠٧/١٩)</p> <ul style="list-style-type: none">- فى حالة تغيير العبوة الخاصة باكسسوار لمستلزم طبي مسجل فانه لا يتم العرض على اللجنة العلمية المتخصصة لتقييم دراسات الثبات (biocompatibility) شريطة أن تكون معبأة فى نفس ال primary pack الخاص بالمنتج النهائي الذى لم يتم تعديله عن وصف العبوة المثبت فى اخطار التسجيل	
<p>(جلسة ٢٠١٤/٠٧/٢٢)</p> <p>فى حالة تغيير ظروف التخزين يتم تقديم دراسة ثبات كاملة تحتوى على:</p> <ul style="list-style-type: none">*Protocol of stability study, *Storage conditions(Temperature ,for how long no.of samples)*Evaluation of tests done, *Calculation of shelf life, *Conclusion for the study. <p>ويتم تقييم الدراسة من خلال اللجنة العلمية المتخصصة لتقييم دراسات الثبات للمستلزمات الطبية.</p>	<p>تغيير ظروف التخزين</p>

٤- قواعد عامة بخصوص دراسة ال **Biocompatibility** (ISO 10993-1)

1-Testing shall be performed on the sterile final product, or representative samples from the final product or material processed in the same manner as the final product (including sterilization)

2-The choice of test procedures shall take into account:

- The nature, degree, duration, frequency and conditions of exposure to or contact of humans with the device in the normal intended use.
- The chemical and physical nature of the final product.
- The toxicological activity of the chemicals in the formulation of the final product.
- That certain tests (e.g. those designed to assess systemic effects) might not be applicable where the presence of leachable chemicals has been excluded, or where chemicals have a known and acceptable toxicity profile, allowing the safe use by evaluation in accordance with ISO 10993-17 and risk assessment in accordance with ISO 14971.
- The relationship of device surface area to recipient body size.
- The existing information based on the literature, previous experience and non-clinical tests.
- The sensitivity and specificity of the test being considered in relation to the relevant biological evaluation data set.

-
- ☒ That the protection of humans is the primary goal of this part of ISO 10993; a secondary goal is to ensure animal welfare and to minimize the number and exposure of the test animals

3- If extracts of the devices are prepared, the solvents and conditions of extraction used should be appropriate to the nature and use of the final product, as well as to the predictability (such as test purpose, rationale, sensitivity, specificity, etc.) of the test method (see ISO 10993-12).

4-Positive and negative controls should be used where appropriate.

5- Selection of biological evaluation tests

- Evaluation may include both a study of relevant preclinical and clinical experience and actual testing. Such an evaluation might result in the conclusion that no testing is needed if the material has a demonstrable safe history of use in a specified role and physical form that is equivalent to that of the device under design.
- Due to the diversity of medical devices, it is recognized that not all tests identified in a category will be necessary or practical for any given device. It is indispensable for testing that each device be considered on its own merits: additional tests not indicated in the table may be necessary.

6 –The materials of final product shall be re– evaluated if any of the following occurs

- 1–Any change in the source or in the specification of the materials used in the manufacture of the product
- 2–Any change in the formulation, processing, primary packaging or Sterilization of the product
- 3–Any change in the manufacture's instruction or expectations concerning storage, e.g. changes in shelf life and/or transport
- 4–Any change in the intended use of the product
- 5–Any evidence that the product may produce adverse effects when used in humans

7-Example for the content of some biocompatibility test reports

Test for Irritation

- Minimum of three rabbits
- Two extraction media (Polar (mainly saline) and non-polar (vegetable oil))
- Negative control
- The report may include positive control
- a description of the device
- the intended use/application of the device
- a detailed description of the method employed in preparing the test samples
- a description of the test animals
- the method of injection (intradermal)
- how the site readings were performed
- a record of the observations
- an assessment of the results

Test for Sensitization

(Guinea Pig Maximization Test)

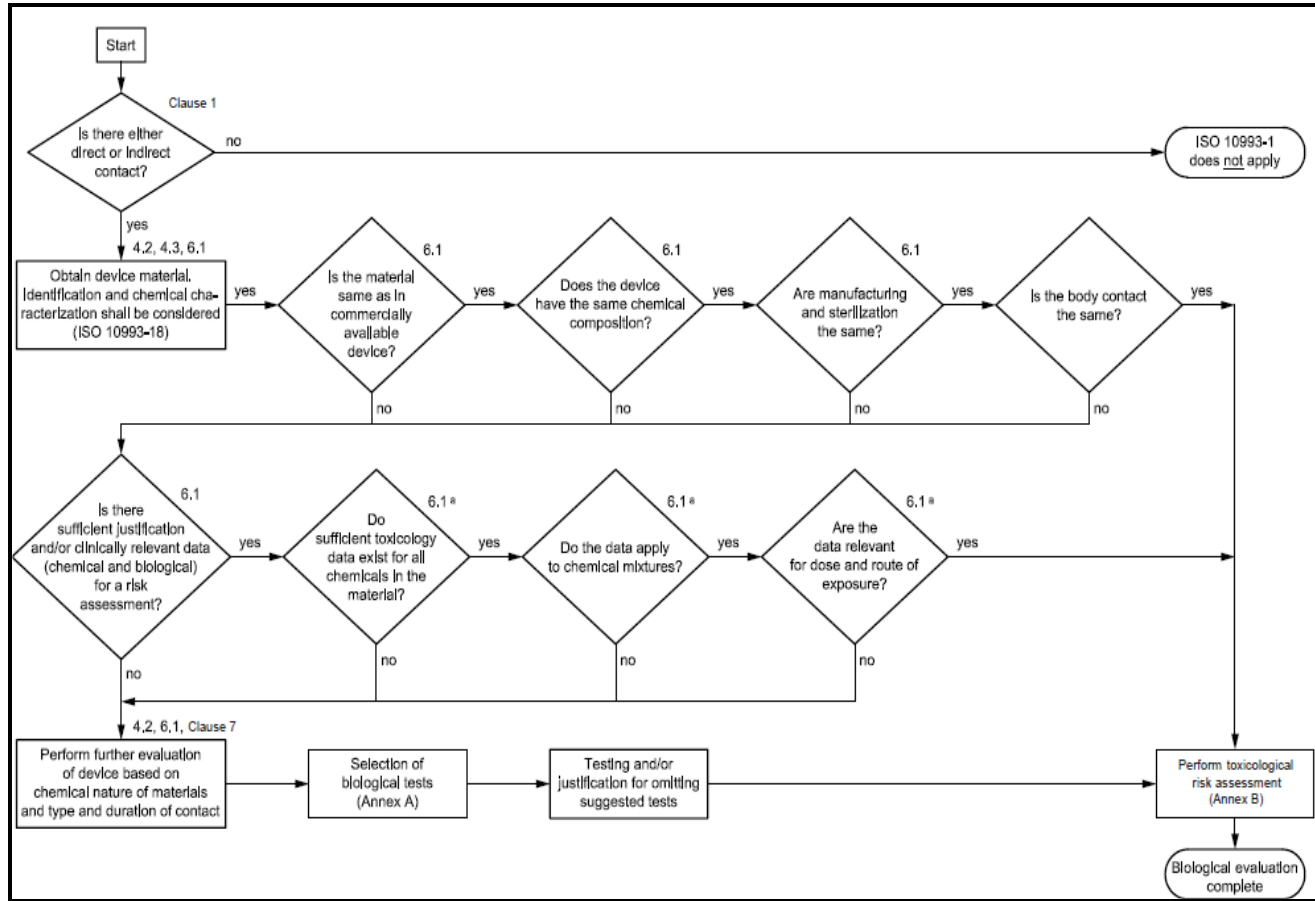
- Minimum of ten animals for test and a minimum of five animals for negative control
- One extraction medium (Polar (mainly saline))
- Negative control
- The report may include positive control
- a description of the device
- the intended use/application of the test sample
- a detailed description of the method employed in preparing the test sample
- a description of the test animals

- the method of application to the test sites (Induction phase I and II and challenge phase)
- how the sites were marked, and the readings performed
- records of the observations
- assessment of the results

Test for Acute Systemic Toxicity

- Minimum of ten animals for test and a minimum of ten animals for negative control
- Two extraction media (Polar (mainly saline) and non-polar (vegetable oil))
- Negative control
- No positive control
- a description of the device
- test conditions: rationale of dose selection, details of test substance, details of administration of test substance, details of food, water and bedding quality
- results: for test and control groups, body weight change, toxic response data
- discussion of results
- conclusion
- quality assurance statement

8- The biological evaluation of any material or medical device intended for use in humans shall form part of a structured biological evaluation programme within a risk management process in accordance with ISO 14971, as set out in Figure 1.



a This process only applies to those medical devices that contact the patient's body directly or indirectly.

Figure 1 — Summary of the systematic approach to a biological evaluation of medical devices as part of a risk management process

9– The manufacture must categorize the medical device based on the nature and duration of their contact with the body to facilitate the selection of appropriate tests according to Table A.1

TableA.1 (Evaluation Tests for Consideration)

Medical device categorization by			Biological effect							
nature of body contact (see 5.2)	Contact	contact duration (see 5.3) A – limited (≤ 24 h) B – prolonged (> 24 h to 30 d) C – permanent (> 30 d)	Cytotoxicity	Sensitization	Irritation or intracutaneous reactivity	Systemic toxicity (acute)	Subchronic toxicity (subacute toxicity)	Genotoxicity	Implantation	Haemocompatibility
Category										
Surface device	Mucosal membrane	A	X ^a	X	X					
		B	X	X	X					
		C	X	X	X					
	Breached or compromised surface	A	X	X	X					
		B	X	X	X					
		C	X	X	X		X	X		
External communicating device	Blood path, indirect	A	X	X	X	X				X
		B	X	X	X	X				X
		C	X	X		X	X	X		X
	Tissue/bone/dentin	A	X	X	X					
		B	X	X	X	X	X	X	X	
		C	X	X	X	X	X	X	X	
Circulating blood	A	X	X	X	X					X
	B	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	C	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Implant device	Tissue/bone	A	X	X	X					
		B	X	X	X	X	X	X	X	
		C	X	X	X	X	X	X	X	
	Blood	A	X	X	X	X	X	X	X	X
		B	X	X	X	X	X	X	X	X
		C	X	X	X	X	X	X	X	X

^a The crosses indicate data endpoints that can be necessary for a biological safety evaluation, based on a risk analysis. Where existing data are adequate, additional testing is not required.

٥- يتعين إجراء دراسة ال **Biocompatibility** لدى جهة معتمدة لذلك علي ان يتم تقديم شهادة تاهيل/ اعتماد جهة اصدار الدراسة طبقا للمواصفة القياسية العالمية **ISO-17025** الصادرة من جهة الاعتماد مع التقدم بما يثبت ان **the scope of accreditation** لهذه الجهة يتضمن اعتمادها لاجراء الاختبارات المقدمة ويكون نتائج هذه الاختبارات تحت مسؤولية الشركة المنتجة

Annex I: Definitions

Shelf life	is the term or period during which a commodity remains suitable for the intended use
Expiry Date	product should be used, expressed at least as the year and month
Stability	<p>*The extent to which a product retains within specified limit and throughout its period of storage and use (i.e. its shelf life, the same properties and characteristics that it possessed at the time of manufacture</p> <p>*Stability testing shall be performed using real-time aging to confirm accelerated aging test results using the same method of evaluation.</p> <p>*Accelerated aging, storage of samples at an elevated temperature(TAA) in order to stimulate real time aging in a reduced amount of time</p> <p>*The accelerated Aging Time(AAT) needed to establish equivalence to real time aging is determined by dividing the desired (or required)shelf life by AAF</p> <p>Accelerated Aging Time(AAT)=Desired (RT)/AAF Where : RT(Real time targeted) AAF(Accelerated Aging Factor)=$Q10^{[(TAA-TRT)/10]}$ Q10= 2 TAA (Accelerated Aging Temperature °C) TRT(Ambient temperature °C)</p> <p>*Real time and accelerated aging tests should begin simultaneously</p>
Aseptic presentation:	introduction and transfer of a sterile product using conditions and procedures that exclude microbial contamination
Closure integrity:	characteristics of the closure which ensure that it prevents the ingress of microorganisms under specified condition
Microbial barrier:	property of the sterile barrier system that prevents the ingress of microorganisms under specified conditions
Packaging system:	combination of the sterile barrier system and protective packaging

Sterile barrier system:	Minimum package that prevents ingress of microorganisms and allow aseptic presentation of the product at the point of use
Preformed sterile barrier system:	Sterile barrier system that is supplied partially assembled for filling and final closure or sealing Example: Pouches, bags and open reusable container.
Protective packaging:	Configuration of materials designed to prevent damage to the sterile barrier system and its contents from the time of their assembly until the point of use
Seal integrity:	Characteristics of the seal, which ensures that it prevents the ingress of microorganisms under specified conditions.
Seal Strength	mechanical strength of the seal
Sterile fluid-path packaging:	System of protective port covers and/or packaging designed to ensure sterility of the portion of the medical device intended for contact with fluids An example of sterile fluid-path packaging would be the interior of the tubing for administration of an intravenous fluid.
Sterilization compatibility	Attributes of the packaging material and/or system that allow it to both withstand the sterilization process and attain the required conditions for sterilization within the packaging system terminal sterilization process whereby product is sterilized within its sterile barrier system