
Dr. med. Hans Haindl
Arzt - Dipl.-Ing.

Dr. med. H. Hoindl - Georgsplatz 1 - D-30974 Wennigsen

Oxytop
z. H. Herrn Herbert Köck
Eisenstraße 60
A-9330 Althofen

Sachverständiger für Medizintechnik

Georgsplatz 1
D-30974 Wennigsen
Telefon 05103 - 9394-0
Fax 05103 - 9394-20
post@hoindl.eu
www.hoindl.eu
2020-02-19

Gutachterliche Stellungnahme Nr. 2004

Regulatorische Einstufung von Druckbehältern für medizinische Gase und daraus resultierende Anforderungen

1. Gegenstand des Gutachtens

Der Auftraggeber des Gutachtens ist Hersteller von medizinischem Sauerstoff und wünscht Klarheit über die regulatorische Behandlung von Druckflaschen aus Metall oder anderen Materialien für komprimierten Sauerstoff.

2. Dazu herangezogene Dokumente

1. Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 06. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel
2. Richtlinie 93/42/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte
3. EU-Medizinprodukteverordnung 2017/745 vom 05. April 2017
4. DIN EN ISO 15378:2012-02 Primärpackmittel für Arzneimittel – besondere Anforderungen für die Anwendung von ISO 9001:2008 entsprechend der guten Herstellungspraxis (GMP)
5. Arbeitshilfe: Einstufung und Klassifizierung von Medizinprodukten der AGMP (Arbeitsgemeinschaft Medizinprodukte bei der ZLG) Projektgruppe Abgrenzungs- und Klassifizierungsfragen vom 29.06.2007
6. Druckbehälterrichtlinie 2014/29/EU
7. Richtlinie 2014/68/EU über Druckgeräte



8. DIN Taschenbuch 231, Primärpackmittel und Zubehör für pharmazeutische Verwendungen, 4. Auflage, Berlin 2012
9. Europäische Pharmakopoe, 9. Ausgabe
10. FDA, Code of Federal Regulations 21 Part 211.94
11. Quality of delivered product from medicinal gas cylinders, doc. 209/17 der European Industrial Gases Association AISBL
12. ECV Lexikon der Pharmatechnologie vom 01.01.2013, Stichwort „Primärpackmittel“
13. F.R. Rimkus/F. Stieneker (Hrsg.) Pharmazeutische Packmittel, 2. Auflage, Editio Cantor Verlag Aulendorf, 2017
14. Haverkamp JB, Lipke U, Zapf T, Galensa R, Lipperheide C, Interaktion zwischen Arzneimittel und Primärverpackung. Apotheken-Magazin 25, 2007, 8-14.
15. Moss E, Evans F, Winboume P, Danger seen possible from Contaminated Medical Gases, Newsletter Anaesthesia Patient Safety Foundation, Vol. 8, Nr. 1, 1993
16. Baukal CE (Herausgb.), Oxygen-enhanced Combustion, 2. Auflage, Boca Raton 2013
17. O. Germershaus, Freund und Feind der Arzneiform, Pharmazeutische Zeitung 10/2014
18. Fachinformation Sauerstoff (O₂) 100 % der Rießner-Gase GmbH, Rudolf-Diesel-Str. 5 in 96215 Lichtenfels vom August 2015
19. Sicherheitsdatenblatt Sauerstoff, verdichtet der Linde-Group, Version 1.2 vom 17.01.2017
20. Manufacturer of medicinal gases, Good manufacturing practice medicinal products for human and veterinary use Annex 6, EudraLex "The rules governing medicinal products in the European Union", Volume 4, Brüssel, 03. Februar 2010

3. Medizinischer Hintergrund

Medizinischer Sauerstoff wird hauptsächlich eingesetzt für die Behandlung der fortgeschrittenen COPD (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung) in den Stadien III und IV. Die betroffenen Patienten erhalten den Sauerstoff entweder über Sauerstoffkonzentratoren, über Flüssigsauerstoff Dewar Systeme oder über Sauerstoffdruckflaschen. Ein weiterer Anwendungsbereich für medizinischen Sauerstoff ist die Narkose und Beatmung. In größeren Krankenhäusern erfolgt die Sauerstoffversorgung hierfür über zentrale Sauerstoffversorgungsanlagen, in kleineren Krankenhäusern werden auch Sauerstoffflaschen dafür eingesetzt. Im Rettungswesen ist der Einsatz von Sauerstoff aus Druckflaschen die Regel.

4. Einstufung der Sauerstoffdruckflaschen nach den angewandten Dokumenten

Alle weiteren Schlussfolgerungen gehen von der unstrittigen Voraussetzung aus, dass es sich bei Sauerstoff für medizinische Zwecke um ein Arzneimittel handelt.

4.1 Richtlinie 2001/83/EG

Die Arzneimittelrichtlinie definiert die Arzneimittelprimärverpackung als: „Das Behältnis oder jede andere Form der Arzneimittelverpackung, die unmittelbar mit dem Arzneimittel in Berührung kommt“. Die Stahldruckflasche ist das Behältnis, in dem das Arzneimittel-Sauerstoff auf dem Markt angeboten wird. Dabei kommt sie direkt mit dem Arzneimittel Sauerstoff in Berührung. Damit sind die Bedingungen des Artikel 1 Ziffer 23 der Arzneimittelrichtlinie erfüllt. Bestätigt wird diese Einschätzung durch das Lexikon Pharmatechnologie unter dem Stichwort Primärpackmittel und durch die AGMP Arbeitsgruppe unter Absatz h), die sich mit Druckminderern für Druckgasflaschen befasst und dazu sagt: „Wird der Druckminderer als Einheit mit dem als Arzneimittelbehältnis einzustufenden Druckgasbehälter in den Verkehr gebracht, unterliegt das Behältnis mit dem Inhalt der arzneimittelrechtlichen Zulassung.“

Damit ist für die Zulassung und die Anforderung an die Sauerstoffdruckgasflasche Arzneimittelrecht anzuwenden.

4.2 Medizinprodukterichtlinie 93/42/EWG und Medizinprodukteverordnung 2017/745/EU

In dieser Richtlinie wird unter Artikel 1 Absatz 5 Satz c) gesagt: „Diese Richtlinie gilt nicht für Arzneimittel im Sinne der Richtlinie 2001/83/EG.“ Eine gleiche Formulierung findet sich auch in der MDR.

Sauerstoffdruckflaschen wären als Medizinprodukte einzustufen, wenn sie bei einem Anwender, z. B. einer Einrichtung des Gesundheitswesens, zur Zwischenlagerung von Sauerstoff aus einer Sauerstoffversorgungsanlage oder einer Sauerstoffherstellungseinrichtung eingesetzt würden. Dann würden sie unter Regel 2 der Klassifizierungsregeln sowohl nach MDR als auch nach MDD fallen als „nichtinvasive Produkte für die Durchleitung oder Aufbewahrung von Blut..., Flüssigkeiten oder Gasen zum Zwecke einer Infusionsverabreichung oder Einleitung in den Körper“ und dementsprechend wären sie in die Klasse II a einzustufen.

4.3 Druckbehälterrichtlinie 2014/29/EU

Die Druckbehälterrichtlinie liegt in § 2 die Kriterien fest für die Druckbehälter, die in den Geltungsbereich der Richtlinie fallen. Unter § 2 Absatz (1).2. heißt es, dass „einfache Druckbehälter im Sinne der Richtlinie serienmäßig hergestellte, geschweißte Behälter sind, die zur Aufnahme von Luft oder Stickstoff bestimmt sind“ und in Punkt 6, „deren maximaler Betriebsdruck höchstens 30 bar beträgt“... Da diese beiden Kriterien von den Sauerstoffdruckbehältern nicht erfüllt sind, fallen diese nicht unter die Druckbehälterrichtlinie.

Da die Sauerstoffdruckbehälter gegenüber den einfachen Druckbehältern nach Druckbehälterrichtlinie zweifelsfrei mit einem höheren Risiko belastet sind, muss aber davon ausgegangen werden, dass die Anforderungen, die durch die Druckbehälterrichtlinie vorgegeben

werden, nicht unterschritten werden dürfen, da die Druckbehälterrichtlinie zum heranzuziehenden Stand der Technik gehört.

4.4 Richtlinie 2014/68/EU über Druckgeräte

Diese muss für die Anforderungen an Sauerstoffdruckbehälter herangezogen werden, da sie Produkte, die nach der Arzneimittelrichtlinie 2001/83/EU in den Verkehr gebracht werden, nicht aus ihrem Geltungsbereich ausschließt.

4.5 Europäische Pharmakopoe 9. Ausgabe

Das Kapitel 3.2 erwähnt unter den Pharma Packmitteln keine Behälter für medizinische Gase. In der Sauerstoff 99,5% Monographie 9.0/2455 werden nur drei Verunreinigungen spezifiziert, CO₂, CO und H₂O. Für Wasserdampf wird eine maximale Konzentration von 67 ppm(V/V) zugelassen.

5. Anforderungen, die sich aus den zu berücksichtigenden Dokumenten für die Sauerstoffdruckflaschen ergeben

Das Lexikon der Pharmatechnologie beschreibt unter dem Stichwort „Primärpackmittel“ die Anforderungen, die ein Primärpackmittel erfüllen muss in folgender Weise: „Das Primärpackmittel muss physikochemisch indifferent sein, es darf also keinerlei Wechselwirkungen mit dem Arzneimittel eingehen. Das Primärpackmittel muss das Arzneimittel zuverlässig vor Umwelteinflüssen schützen, darf keine Substanzen aus der Umgebung zum Arzneimittel diffundieren (Diffusion) lassen, es dürfen keine Bestandteile des Primärpackmittels in das Arzneimittel gelangen und es dürfen keine Bestandteile des Arzneimittels vom Packmittel ab- oder adsorbiert (Adsorption, Adsorption) werden. Das Primärpackmittel ist integraler Bestandteil der Arzneiformen, welche aus diesem Grund bei vielen Stabilitätsversuchen im Primärpackmittel verbleiben.“ Das bemerkenswerte an dieser Definition ist, dass sie die wechselseitige Beeinflussung ausschließt, also nicht nur die Beeinflussung des Arzneimittels durch das Packmittel. Die Beeinflussung von Stahlzylindern durch Sauerstoff mit extrem hohem Partialdruck ist aber vor auszusehen.

Diese Einschätzungen teilen auch Haverkamp et al. (BfArM):

Die Primärverpackung wird als Teil des Arzneimittels angesehen und unterliegt damit besonderen Anforderungen. So verlangt das Arzneimittelgesetz, dass Behältnisse und Umhüllungen, die als Primärverpackung eingesetzt werden, „den anerkannten pharmazeutischen Regeln entsprechen“ (2). Die Anforderungen an die Qualität von pharmazeutisch einsetzbaren Behältnissen (3) sowie einige der häufig verwendeten Materialien (4) sind im Europäischen Arzneibuch (Ph.Eur.) definiert. Es können jedoch auch Behältnisse, Verschlüsse und Materialien zur Herstellung einer Primärverpackung verwandt werden, die nicht im Arzneibuch beschrieben sind oder anderen als den genannten Qualitätsstandards entsprechen. In diesem Fall muss der Qualitätsnachweis im Rahmen der Zulassung des Arzneimittels erfolgen (5).

Die Anforderung wird wie folgt präzisiert:

Unter der Migration (Leaching) versteht man die Freisetzung von Substanzen aus dem Primärpackmaterial mit anschließender Diffusion in das Arzneimittel. Dieser Prozess führt – unabhängig von einem eventuell toxikologischen Risiko – zu einer Verunreinigung des Arzneimittels und ist deshalb aus Gründen der geforderten Qualität nicht tolerabel.

Bemerkenswert ist, dass der Übertritt von Substanzen aus dem Packmittel in das Arzneimittel „unabhängig von einem eventuell toxikologischen Risiko“ nicht tolerabel ist.

Die Good Manufacturing Practice (GMP) für die Manufacture of medicinal gases in EudraLex Volume 4 Annex 6 erwähnen unter Kapitel 4, dass Anforderungen an Gaszylinder bestehen (Requirements applying to cylinders) macht aber keine Aussage darüber, wo diese niedergelegt sind. Sie gibt aber im Weiteren ausführliche Anweisungen zur Dokumentation bei der Befüllung von Gaszylindern und zum Umgang mit Gaszylindern.

Die FDA fordert in CFR 21:

Sec. 211.94 Drug product containers and closures.

- (a) Drug product containers and closures shall not be reactive, additive, or absorptive so as to alter the safety, identity, strength, quality, or purity of the drug beyond the official or established requirements.

Dies gilt offensichtlich auch für medical gas cylinders, denn in den weiteren Absätzen (e) und (2) werden weitere Anforderungen für diese formuliert.

Die Richtlinie 2014/68/EU (Druckgeräte) befasst sich in Anhang 1 mit wesentlichen Sicherheitsanforderungen an Druckgeräte. Unter Kapitel 2 Entwurf wird im Unterkapitel 2.2.1 darauf hingewiesen, dass Korrosion, Erosion und Materialermüdung beim Entwurf der Behälter zu berücksichtigen sind. Unter 2.2.3 b) wird darauf hingewiesen, dass ein Korrosionszuschlag bei der Auslegung des Behälters in die Berechnung eingehen muss. Diese Regel kann für medizinische Gaszylinder mit Sicherheit nicht zum Tragen kommen, da der Korrosionszuschlag ja die Wechselwirkung zwischen Inhaltsmedium und Behälter als gegeben voraussetzt und eine entsprechende Sicherheitsvorkehrung dafür trifft.

Für eine Pharmaprimärverpackung gilt aber, dass diese Wechselwirkung gar nicht eintreten darf.

Unter Punkt 2.2.2.4 Experimentelle Auslegungsmethode wird unter c) angegeben, dass ergänzende Prüfungen hinsichtlich besonderer Einwirkungen bspw. Korrosion vorzusehen sind, falls erforderlich.

Unter 2.7 Verschleiß wird angegeben: „Wo starke Erosions- oder Abrieberscheinungen auftreten können, sind angemessene Maßnahmen zu treffen, um diese Erscheinungen durch geeignete Auslegung, z. B. Wanddickenzuschläge, oder durch die Verwendung von Auskleidungen oder Beschichtungen zu minimieren.“

Von diesen vorgeschlagenen Maßnahmen können für Behälter medizinischer Gase nur Auskleidung und Beschichtung in Frage kommen, da Wanddickenzuschläge, die eine Reaktion des Behälters mit dem Inhaltsstoff antizipieren, für Pharmaprimärverpackungen keine zulässige Vorkehrung sind. Darüber hinaus gibt auch diese Richtlinie ausführliche Anweisungen hinsichtlich Beschriftung und Dokumentation.

Auffällig und nicht ohne weiteres nachvollziehbar ist, dass die Richtlinie über einfache Druckbehälter (bis 30 bar) in ihren Anforderungen über die Richtlinie für Druckgeräte, die für höhere Drücke geeignet sind, hinausgeht. Auch diese Richtlinie fasst die wesentlichen Sicherheitsforderungen in Anhang 1 zusammen, dort findet sich unter Kapitel 2. Auslegung der Behälter unter dem Absatz b) im Satz i) v): „Die Behälter müssen unter Beachtung der vorgeschriebenen Verwendung angemessen gegen Korrosion geschützt sein.“

Es ist wenig plausibel, dass für Behälter unter 30 bar, bei denen der Sauerstoffpartialdruck erheblich niedriger liegt, als bei Behältern mit 200 bzw. 300 bar, Korrosionsschutzmaßnahmen explizit gefordert werden, während in der Druckgeräteverordnung, die die Sauerstoffflaschen mit 200 und 300 bar umfasst, Korrosionsschutzmaßnahmen nur als eine Maßnahme unter anderen auszuwählenden erwähnt sind.

Wenn man jetzt aber davon ausgeht, dass nach den Anforderungen an Pharmaprimärverpackungen die Korrosionsvorkehrung Wanddickenzuschlag der Druckgeräteverordnung bei Arzneimittelprimärverpackungen nicht zum Tragen kommen darf, so verbleiben auch nach der Druckgeräterichtlinie als Möglichkeiten nur noch die Auskleidung oder die Beschichtung.

6. Sind partikuläre Kontaminationen ein Problem?

Baukal hält es aus Gründen der Explosionssicherheit für erforderlich, dass jegliche partikuläre Verunreinigung vermieden wird. Er schließt dabei ausdrücklich Rost mit ein.

The cleaning standards for an **oxygen** system should be as follows: (a) free from all moisture and (b) free of all **particulate** matter such as rust, metallic scale, shop dirt, earth, filings, weld spatter, chips, powdered metal oxides, excelsior, packing material, labels, or any other foreign matter and free of all organic materials such as oil, crayon marks, paint, ink, hydrocarbons, greases, thread lubricants, and varnishes..

All the aforementioned foreign matter, including subsequent rust resulting from the leftover moisture, will cause ignition with oxygen under pressure, creating a fire or even an explosion. It is not enough, therefore, to merely specify "clean for oxygen service." It is also necessary to set quantitative standards, which should define tolerances and limits for inspection permitted in the inspection methods.

Moss et al. berichten schon 1993, dass

- In einer Einrichtung acht Beatmungsgeräte versagten durch Partikel in der Gasversorgung,
- Zahlreiche Berichte über Druckmindererversagen durch Partikel vorlagen,
- Ein Sauerstoffauslass im Schockraum eine Flowminderung durch Partikel erfuhr und
- Ein Anästhesiegerät durch Partikel eine Funktionstörung aufwies.

Es muss also davon ausgegangen werden, dass die Anforderungen an Pharma Primär-Packmittel auch für Sauerstoffflaschen einzuhalten sind.

7. Zusammenfassung

1. Sauerstoff ist unbestritten ein Arzneimittel.
2. Die Sauerstoffflasche, in der der Sauerstoff in den Verkehr gebracht wird ist damit eine Pharma-Primärverpackung.
3. Als solche unterliegt sie dem Arzneimittelrecht und nicht dem Medizinproduktrecht.
4. Mitgeltendes Recht ist die Druckgeräte-Richtlinie 2014/68 EU.
5. Es sind also die Arzneimittel-rechtlichen und die Druckgeräte-rechtlichen Anforderungen zu erfüllen.
6. Daraus folgt, dass die Flaschen im Inneren partikelfrei sein müssen, und dass Vorkehrungen zum Korrosionsschutz erforderlich sind.
7. Zwischenfälle durch Partikel in Sauerstoffflaschen sind bekannt.

Wennigsen 19.02.2020


Dr. Hans Haindl