

Richtlinien für die Definition von „medical-grade Material“

Teil 2: Einhaltung gesetzlicher Vorschriften, Versand und Logistik, Endnutzer-Desinfektion und Kundenerwartungen

Medical-Grade Materials Consortium (MGMC)

Der erste Teil dieser Whitepaper-Reihe beschrieb die Entstehung und Entwicklung einer laufenden Initiative zur Erstellung einer umfassenden Definition von medical-grade Materialien (Materialien in medizinischer Qualität) mit dem Schwerpunkt auf Polymeren, die in vier großen Anwendungskategorien verwendet werden:^{1,2}

- Medical-grade Materialien
- Standardisierte Materialien
- Pharmazeutische Verpackungsmaterialien
- Hautkompatible Materialien (mit der Haut in Berührung)

Für jede dieser Kategorien definierte das vorherige Whitepaper die Eigenschaften und Testanforderungen für die Arten von Inhaltsstoffen, die Herstellung und die Qualitätssicherungsaktivitäten, die es ermöglichen würden, ein Material in eine bestimmte Kategorie einzuordnen. Obwohl die vier Kategorien viele Bereiche des Testens und Evaluierens gemeinsam haben, können besondere Anforderungen von Kategorie zu Kategorie variieren, je nachdem, was für die jeweiligen Anwendungen angemessen ist.

Im Folgenden setzt der zweite Teil dieser Serie die Diskussion fort, indem er untersucht, wie diese Elemente zusammenwirken können, um brauchbare Definitionen für medical-grade Materialien zu schaffen: Einhaltung gesetzlicher Vorschriften; Versand und Logistik; Reinigung, Desinfektion und Sterilisation durch den Endverbraucher und Kundenerwartungen.

EINHALTUNG GESETZLICHER VORSCHRIFTEN

Das einzige Merkmal, das die globale Medizintechnikbranche am besten definiert und charakterisiert, ist die Tatsache, dass sie reglementiert ist. Wo auch immer auf der Welt ein MedTech-Hersteller beschließt, seine Produkte zu entwerfen, zu entwickeln, zu produzieren oder zu verkaufen, unterliegt er mit Sicherheit staatlichen und anderen Vorschriften, die fast jeden Aspekt des Unternehmensbetriebs regeln.

Unternehmen, die Rohstoffe oder Komponenten an MedTech-Hersteller liefern, unterliegen zwar nicht direkt solchen Vorschriften, sind aber dennoch durch vertragliche Vereinbarungen eingeschränkt, die fast immer strenge Anforderungen an die regelmäßige Berichterstattung und Lieferantenaudits stellen. MedTech-Hersteller erwarten in der Regel, dass ihre Zulieferer bei Bedarf Testdaten sowie andere Daten zur Verfügung stellen, um Zulassungsanträge in den Vereinigten Staaten und auf der ganzen Welt zu unterstützen. Die Festlegung eines einheitlichen Kriterienkatalogs für die Definition von „medical-grade“ Materialien ist ein wichtiger Schritt, um Herstellern und Aufsichtsbehörden dabei zu helfen, dass die bei der Herstellung von Medizinprodukten verwendeten Materialien den erforderlichen Spezifikationen entsprechen. Wenn diese Kriterien

vollständig harmonisiert sind, werden sie die Auswahl und Verwendung geeigneter Materialien auf der ganzen Welt vereinfachen (Abbildung 1).

In Teil 1 dieser Whitepaper-Reihe identifizierte MGMC eine Vielzahl von Aufsichtsbehörden und freiwilligen Normungsorganisationen, deren Tätigkeiten direkten Einfluss haben auf die Aufgabe, zu definieren, was einen medical-grade Kunststoff ausmacht. Während viele Vorschriften und Normen allgemein anwendbar sind, sind andere möglicherweise nur für bestimmte medizinische Anwendungen relevant. In den folgenden Abschnitten werden einige der wichtigsten Organisationen und Normen beschrieben, die für eine Definition von medical-grade Kunststoffen gelten mit Hinweisen, wie sie in der Praxis verwendet werden können.

Zertifizierung nach Luft- und Raumfahrtstandard (Aerospace Standard AS) 9100.³ AS 9100 (1999) ist ein weit verbreitetes

und harmonisiertes Qualitätsmanagementsystem für die Luft- und Raumfahrtindustrie, das von der Society of Automotive Engineers und der European Association of Aerospace Industries entwickelt und von der International Aerospace Quality Group (IAQG) veröffentlicht wurde. Es basiert auf der international anerkannten Norm ISO 9001 für Qualitätssysteme. Während ISO 9001 vorschreibt, dass Prüfberichte und ähnliche Qualitätsinformationen von externen Komponenten-Anbietern bereitgestellt werden müssen, verlangt AS 9100 von den Herstellern, dass sie diese Informationen durch ihre eigenen Tests, Inspektionen und Audits tatsächlich überprüfen.

MGMC empfiehlt, die Zertifizierung nach AS 9100 zu den zusätzlichen Normen zu zählen, die zur Überwachung der Herstellung von



Abbildung 1. Momentan gibt es keine Definition, was einen medical-grade Kunststoff ausmacht. MGMC hat sich zum Ziel gesetzt, das zu ändern. Bild mit freundlicher Genehmigung von Dreamstime (ID 99742785) © Ekkamol Eksarunchai.



Abbildung 2. Polyethylenfolien auf dem Weg, Plastiktüten zu werden. Die Herstellung von medical-grade Kunststoffen muss unter strenger Qualitätskontrolle erfolgen. Bild mit freundlicher Genehmigung von Dreamstime (ID 138966817) © Stepan Popov.

medical-grade Kunststoffen und pharmazeutischen Verpackungen verwendet werden.

ASTM International. Online unter www.astm.org. Ursprünglich als American Society for Testing and Materials bekannt, ist die ASTM heute eine internationale Normungsorganisation, die auf freiwilligen Konsens beruhende Technikstandards für eine breite Palette von Materialien, Produkten, Systemen und Dienstleistungen entwickelt und veröffentlicht. Mechanische Eigenschaften und Funktionsfähigkeiten von medical-grade Kunststoffen können nach ASTM-Kriterien gemessen werden.

Europäische Union (EU). Das ursprüngliche Schema zur Regulierung von Gesundheitstechnologien in der EU basierte auf drei Richtlinien, die die Mitgliedstaaten in nationale Gesetze und Verordnungen übertragen mussten: die Richtlinie über Medizinprodukte (MDD; 1994), die Richtlinie über aktive implantierbare Medizinprodukte (AIMDD; 1990) und die Richtlinie über In-vitro-Diagnostika (IVDD; 1998). MDD und AIMDD sollten bis 2024 durch die EU-Medizinprodukteverordnung (MDR) ersetzt werden. Es wurde jedoch vorgeschlagen, diese Fristen für implantierbare Produkte bis Dezember 2027 und für Medizinprodukte mit geringem Risiko bis Dezember 2028 zu verlängern.⁴ Die IVDD wurde mit Wirkung zum 26. Mai 2022 durch die Verordnung über In-vitro-Diagnostika (IVDR; 2017) ersetzt.⁵

Internationale Organisation für Normung (ISO). Online unter www.iso.org. Eine unabhängige Nichtregierungsorganisation (NGO), die internationale Normen in allen technischen und nichttechnischen Bereichen außer Elektrik und Elektronik entwickelt und veröffentlicht. Die FDA erkennt viele ISO-Normen an, die für Gesundheitstechnologien gelten, insbesondere die Norm für Qualitätssysteme für Medizinprodukte (ISO 13485), die bald die Verordnung der FDA über Qualitätssysteme ersetzen wird.

ISO 9001.⁶ ISO 9001 ist die älteste international anerkannte Norm für Qualitätssysteme und bildet die Grundlage sowohl für ISO 13485 – die Norm für Qualitätssysteme für Medizinprodukte – als auch für die Qualitätssystemverordnung der FDA. In der modernen Auftragsvergabe für Medizinprodukte wird die Zertifizierung nach der aktuellen Version dieser Norm (ISO 9001:2015) in der Regel als akzeptables Mindestmaß an Qualitätssystem-Konformität angesehen. Anbieter, die mit OEMs von Medizinprodukten Geschäfte machen möchten, müssen möglicherweise nach ISO 13485 zertifiziert sein (Abbildungen 2, 3).

ISO 10993.⁷ Die ISO-Norm zur biologischen Evaluierung von Medizinprodukten (ISO 10993) stellt die international anerkannten Kriterien für den Nachweis der Biokompatibilität von medical-grade Materialien und Endprodukten (Tabelle I) zur Verfügung. Zumindest medical-grade Materialien, pharmazeutische Verpackungsmaterialien und hautkompatible Materialien sollten anhand der in den Teilen 5, 10 und 11 beschriebenen Tests evaluiert werden, wie unten beschrieben. Abhängig von der klinischen Anwendung des Endprodukts können auch Tests erforderlich sein, wie sie in anderen Abschnitten der ISO 10993 beschrieben werden.

- ISO 10993-5: In-vitro-Zytotoxizität. Diese Norm beschreibt Prüfverfahren zur Beurteilung der In-vitro-Zytotoxizität medizinischer Produkte. Die Verfahren spezifizieren die Inkubation kultivierter Zellen, die mit einem Produkt und/oder Extrakten

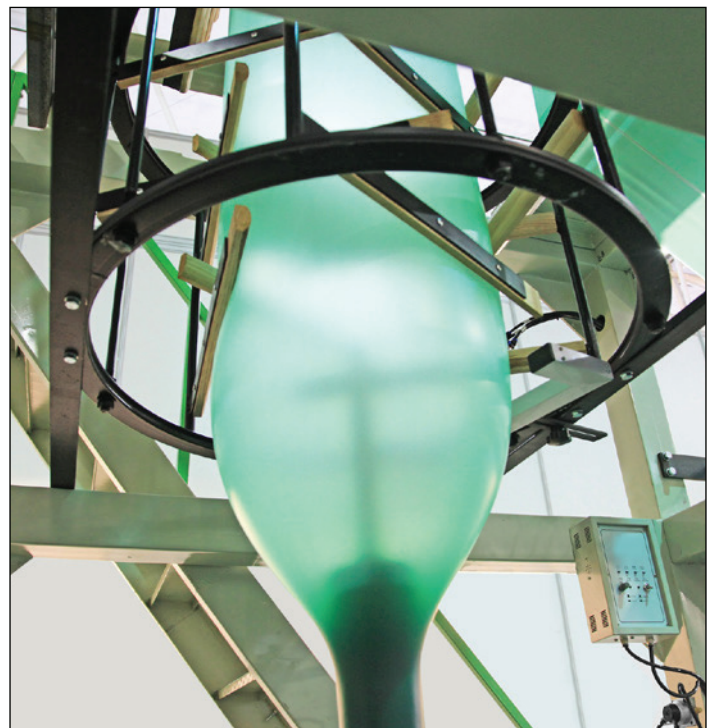


Abbildung 3. Blasextrusion von Polyethylen für Kunststofftüten. Bild mit freundlicher Genehmigung Dreamstime (ID 91210874) © Stepan Popov.

eines Produkts entweder direkt oder durch Diffusion in Kontakt kommen. Die Methoden sind darauf ausgelegt, die biologische Reaktion von Säugetierzellen in vitro unter Verwendung geeigneter biologischer Parameter zu bestimmen.

- ISO 10993-10: Sensibilisierung der Haut. Diese Norm legt das Verfahren zur Beurteilung von Medizinprodukten und ihren Bestandteilen fest im Hinblick auf ihr Potenzial, Hautsensibilisierung zu induzieren. Das Dokument enthält Einzelheiten zu Testverfahren der In-vivo-Hautsensibilisierung und Schlüsselfaktoren für die Interpretation von Testergebnissen.
- ISO 10993-11: Tests auf systemische Toxizität. Diese Norm legt Anforderungen fest und enthält Leitlinien für Verfahren, die zu befolgen sind bei der Bewertung des Potenzials von Medizinproduktematerialien, unerwünschte systemische Reaktionen hervorzurufen.

ISO 10993 identifiziert die folgenden Best Practices für die Anwendung der Norm auf bestimmte Medizinprodukte.

1. Identifizieren Sie das Gerät und den chirurgischen Eingriff.
2. Kategorisieren Sie das Gerät und identifizieren Sie Endpunkte.

3. Sammeln Sie Informationen.
 - a) Physikalische und chemische Informationen
 - b) Sekundäre Prozesse/Materialien: Lebenszyklus, einschließlich Verpackung, Reinigung/Desinfektion/Sterilisation, Lagerung usw.
 - c) Partikel
 - d) Überprüfen Sie: Literatur, ähnliche Produkte, klinische Daten und Vergleichsdaten (bench data)
4. Identifizieren Sie Lücken und offene Risiken
5. Wählen Sie Endpunkttests aus
6. Führen Sie Tests durch
7. Bewerten Sie die endgültige biologische Sicherheit und etwaige Restrisiken
8. Aktualisieren Sie regelmäßig aufgrund neuer Erkenntnisse

ISO 13485.⁸ Die international anerkannte Norm für Qualitätsmanagementsysteme bei der Herstellung von Medizinprodukten, ISO 13485, ist die Norm, die die meisten Medizinprodukteunternehmen befolgen, um ihre Anforderungen an das Qualitätsmanagement zu erfüllen. Die FDA hat Pläne angekündigt, die aktuelle Version dieser Norm (ISO 13485:2016) mit ihrer Qualitätssystemverordnung (21

Part Number	Testthema (Deutsch)
ISO 10993-1	Evaluierung und Prüfung im Risikomanagementprozess
ISO 10993-2	Anforderungen an den Tierschutz
ISO 10993-3	Genotoxizität, Karzinogenität sowie Reproduktions- und Entwicklungstoxizität
ISO 10993-4	Tests auf Wechselwirkungen mit Blut
ISO 10993-5	In-vitro-Zytotoxizität
ISO 10993-6	Tests auf lokale Effekte nach der Implantation
ISO 10993-7	Rückstände der Ethylenoxid-Sterilisation
ISO 10993-8	Auswahl und Qualifizierung von Referenzmaterialien für biologische Tests
ISO 10993-9	Rahmen für die Identifizierung und Quantifizierung potenzieller Abbauprodukte
ISO 10993-10	Sensibilisierung der Haut
ISO 10993-11	Tests auf systemische Toxizität
ISO 10993-12	Probenvorbereitung und Referenzmaterialien
ISO 10993-13	Identifizierung u. Quantifizierung von Abbauprodukten aus polymeren Medizinprodukten
ISO 10993-14	Identifizierung und Quantifizierung von Abbauprodukten aus Keramik
ISO 10993-15	Identifizierung und Quantifizierung von Abbauprodukten aus Metallen und Legierungen
ISO 10993-16	Toxikokinetisches Studiendesign für Abbauprodukte und Leachables
ISO 10993-17	Festlegung zulässiger Grenzwerte für sich herauslösende Stoffe (Leachables)
ISO 10993-18	Chemische Charakterisierung von Werkstoffen
ISO 10993-19	Physikalisch-chemische, morphologische und topographische Charakterisierung von Materialien
ISO 10993-20	Grundsätze und Methoden für die immuntoxikologische Prüfung von Medizinprodukten
ISO 10993-22	Leitlinien zu Nanomaterialien
ISO 10993-23	Tests auf Reizungen

Tabelle I. ISO 10993 ist eine 22-teilige Norm, die die international anerkannten Kriterien für den Nachweis der Biokompatibilität von medical-grade Materialien und Endprodukten zur Verfügung stellt.



Abbildung 4. Reinraum-Spritzguss biomedizinischer Produkte – eine übliche Anlage bei Herstellern von Medizinprodukten. Bild mit freundlicher Genehmigung Dreamstime (ID 48273907) © Moreno Soppelsa.

CFR 820) zu harmonisieren – wodurch eine neue Verordnung für Qualitätsmanagementsysteme geschaffen wird. Es wurde jedoch kein Datum für die Umsetzung dieser Änderung festgelegt.

ISO 13485 kann von Organisationen verwendet werden, die an einer oder mehreren Phasen des Produktlebenszyklus beteiligt sind, einschließlich Design und Entwicklung, Produktion, Lagerung und Vertrieb, Installation oder Wartung eines Medizinprodukts und Design und Entwicklung oder Bereitstellung damit verbundener Aktivitäten (z. B. technischer Support). Die Norm kann auch von Lieferanten oder externen Stellen verwendet werden, die Produkte liefern einschließlich Dienstleistungen im Zusammenhang mit Qualitätsmanagementsystemen für solche Organisationen (Abbildung 4).

Die Anforderungen der ISO 13485:2016 gelten für Organisationen unabhängig von ihrer Größe und ihrem Typ, sofern nicht ausdrücklich anders angegeben. Überall dort, wo Anforderungen für Medizinprodukte spezifiziert sind, gelten die Anforderungen auch für die damit verbundenen Dienstleistungen, die von der Organisation erbracht werden.

Verordnung zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe (REACH).⁹ Diese EU-Gesetzgebung befasst sich mit der Herstellung und Verwendung chemischer Stoffe und ihren möglichen Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit und die Umwelt. Die Verordnung unterteilt Stoffe in drei Listen, die in der Regel alle sechs Monate aktualisiert werden. Hersteller – einschließlich Hersteller von Medizinprodukten – sind verpflichtet, die Konformität ihrer Produkte bei jeder Aktualisierung der Listen neu zu bewerten, und es wird erwartet, dass sie mit der Einhaltung aller geltenden Aktualisierungen nicht mehr als sechs Monate im Rückstand sind. Zu den drei Listen, die die Verordnung umfasst, gehören die folgenden:

- Liste besonders besorgniserregender Stoffe (SVHC). Dabei handelt es sich um Chemikalien, bei denen angenommen wird, dass die Schäden für die menschliche Gesundheit oder die Umwelt den Nutzen überwiegen, die aber noch nicht vollständig bewertet wurden. Artikel auf der SVHC-Liste können als “in der Warteschlange” betrachtet werden, um möglicherweise in einer der nächsten beiden Listen zu stehen, während die Europäische Chemikalienagentur (ECHA) und die Öffentlichkeit ihre Argumente dafür und dagegen vorbringen.
- Autorisierungsliste. Dabei handelt es sich um Chemikalien, von denen bekannt ist, dass sie für die menschliche Gesundheit oder die Umwelt schädlich sind, aber Hersteller können dennoch eine Genehmigung beantragen, um sie zu verwenden. Ein Hersteller muss nachweisen, dass es keine sichereren Alternativen gibt, und es insgesamt besser ist für die Öffentlichkeit, diese Chemikalie für eine bestimmte Anwendung zu verwenden als sie überhaupt nicht verwenden zu dürfen. Alle Autorisierungen sind anwendungsspezifisch und werden öffentlich bekannt gegeben. Medizinprodukte müssen bei der Beantragung der Zulassung nicht auf REACH-Risiken für die menschliche Gesundheit eingehen (dies liegt vermutlich daran, dass Risiken für die menschliche Gesundheit ohnehin im Rahmen des regulatorischen Verfahrens für Medizinprodukte berücksichtigt werden müssen).
- Eingeschränkte Liste. Dabei handelt es sich um Chemikalien, von denen bekannt ist, dass sie für die menschliche Gesundheit oder die Umwelt schädlich sind. Im Gegensatz zu autorisiert sind sie für bestimmte Anwendungen eingeschränkt, aber für nicht angesprochene Anwendungen zulässig.¹⁰

Richtlinie zur Beschränkung der Verwendung gefährlicher Stoffe in Elektro- und Elektronikgeräten (RoHS).¹¹ Diese EU-Richtlinie und die damit verbundenen nationalen Gesetze schränken die Verwendung bestimmter gefährlicher Stoffe in Elektro- und Elektronikgeräten ein. Die zunehmende Verwendung solcher Produkte hat zu einem wachsenden Volumen an Elektro- und Elektronikschrott geführt. Bei der Verwendung, Sammlung, Behandlung und Entsorgung solcher Abfälle können Produkte Schadstoffe freisetzen, die große Umwelt- und Gesundheitsprobleme verursachen können.

Die RoHS-Richtlinie schränkt derzeit die Verwendung von zehn Stoffen ein: Bis(2-Ethylhexyl)phthalat (DEHP), Butylbenzylphthalat (BBP), Cadmium, Dibutylphthalat (DBP), Diisobutylphthalat (DIBP), sechswertiges Chrom, Blei, Quecksilber, polybromierte Biphenyle (PBB) und polybromierte Diphenylether (PBDE).

Parallel dazu fördert die Richtlinie über Elektro- und Elektronik-Altgeräte (Waste from Electrical and Electronic Equipment WEEE) das Sammeln und Recycling solcher Geräte.¹²

U.S. Food and Drug Administration (FDA). Online unter www.fda.gov. Die FDA, die Regulierungsbehörde für Gesundheitstechnologien in den Vereinigten Staaten, wird weithin bewundert und oft als globaler Goldstandard für die Regulierung von Gesundheitsprodukten und -dienstleistungen angesehen. Die FDA hat jedoch keine

einheitliche Definition dafür, was ein medical-grade Material (Kunststoff oder andere) ausmacht, sondern verlangt von den Herstellern, dass sie Materialien auf ihre Eignung für ihre vorgeschlagenen Anwendungen und Umgebungen testen. Die FDA hat mehr als 600 Leitfäden veröffentlicht und akzeptiert Zertifizierungen nach zahlreichen nationalen und internationalen freiwilligen Standards.

Im weitesten Sinne teilen die FDA-Vorschriften Medizinprodukte und Diagnostika in drei Gruppen ein, je nachdem, ob sie im Wesentlichen mit bereits auf dem Markt befindlichen Prädikatsprodukten gleichwertig sind (Klasse I, Klasse II) oder neuartige Technologien darstellen (Klasse III). Produkte der Klassen I und II können über das Ankündigungsverfahren der Agentur vor der Markteinführung (Premarket) (510(k)) zugelassen werden. Produkte der Klasse III müssen strengeren Tests unterzogen werden und werden über das Premarket-Approval-Verfahren (PMA) der Behörde zugelassen. (Internationale Aufsichtsbehörden teilen Produkte ebenfalls in separate Kategorien ein, verwenden aber oft vier statt drei Klassen).

Harze, die in Medizinprodukten verwendet werden, werden oft auf ähnliche Weise eingeteilt, je nach Risiko, das von ihrer Anwendung ausgeht: Materialien, die nicht mit dem Patienten in Berührung kommen; Materialien, von denen man annimmt, dass sie weniger als 24 Stunden mit dem Patienten in Kontakt sind; und Materialien, die für einen Kontakt von mehr als 24 Stunden bestimmt sind, einschließlich implantierbarer Produkte.

Aufsichtsbehörden kümmern sich in der Regel mehr um Endpunkttests fertiger Produkte als um die Prüfung von Harzen oder Komponenten. Es gibt jedoch Ausnahmen von solchen Interessen der Behörde, insbesondere im Falle von Änderungen an einem zuvor freigegebenen oder zugelassenen Patientenkontakt-Produkt, die eine Prüfung neuer, ins Spiel gebrachter Materialien erfordern können.

Die FDA hat kürzlich einen Leitfaden zu technischen Überlegungen für additiv gefertigte Medizinprodukte veröffentlicht.¹³ Zusätzlich zu den Materialkontrollen – einschließlich der chemischen, mechanischen und biokompatiblen Eigenschaften von Ausgangsmaterialien – regt das Dokument eine Diskussion über verschiedene Aspekte des 3D-Druckverfahrens an, das bei der Herstellung von Medizinprodukten verwendet wird (Abbildung 5).

U.S. Arzneibuchübereinkommen (USP). Online unter www.usp.org. Legt Standards für Lebensmittelzutaten, Nahrungsergänzungsmittel, Arzneimittel und medizinische Materialien fest. USP testet auch medical-grade Materialien auf Konformität mit ISO 10993, der internationalen Norm für Biokompatibilitäts- und Toxizitätstests.

Die USP hat sechs Prüfsysteme für die Zertifizierung der Leistung von Kunststoffen festgelegt, die in pharmazeutischen und anderen Anwendungen verwendet werden. Jedes System umfasst eine Reihe von Tests zur Bestimmung der grundlegenden Sicherheit sowie Richtlinien für die Prüfung und Zertifizierung eines Materials für eine bestimmte USP-Klasse. Klasse VI ist das strengste der Systeme und verlangt, dass die Materialien den folgenden Tests unterzogen werden:

- Extrakt einer Probe in NaCl, systemischer Injektionstest an der Maus (intravenös)

- Extrakt einer Probe in NaCl, intrakutaner Test am Kaninchen
- Extrakt einer Probe in 1:20 Alkohollösung in NaCl, systemischer Injektionstest an der Maus (intravenös)
- Extrakt einer Probe in 1:20 Alkohollösung in NaCl, intrakutaner Test am Kaninchen
- Extrakt einer Probe in Polyethylenglykol 400, systemischer Injektionstest an der Maus (intraperitoneal)
- Extrakt einer Probe in Polyethylenglykol 400, intrakutaner Test am Kaninchen
- Extrakt einer Probe in Pflanzenöl, systemischer Injektionstest an der Maus (intraperitoneal)
- Extrakt einer Probe in Pflanzenöl, intrakutaner Test am Kaninchen
- Extrakt einer Probe in Pflanzenöl, systemischer Injektionstest an der Maus (intraperitoneal)
- Extrakt einer Probe in Pflanzenöl, intrakutaner Test am Kaninchen
- Implantatstreifen der Probe am Kaninchen
- Implantatprobe an Ratte

Es wird davon ausgegangen, dass ein Material, das die Zertifizierung der Klasse VI erhalten hat, mit hoher Wahrscheinlichkeit günstige Biokompatibilitätsergebnisse liefert.

USP 661.1 und USP 661.2.^{14,15} USP hat analytische Standards festgelegt, um sicherzustellen, dass Polymermaterialien die menschliche Gesundheit nicht beeinträchtigen, unabhängig davon, wie oder wann diese Materialien mit einem pharmazeutischen Produkt in Kontakt kommen. Kunststoffe können Rückstände aus dem Polymerisationsprozess oder bedenkliche Zusatzstoffe wie Antioxidantien, Stabilisatoren, Schmiermittel, Weichmacher und Farbstoffe



Abbildung 5. Die FDA hat kürzlich einen Leitfaden zu technischen Überlegungen für additiv gefertigte Medizinprodukte veröffentlicht.¹³ Hier das Portal mit X-Schlitten und Druckkopf eines Schmelzschichtung-3D-Druckers (Fused Deposition Modeling FDM), der weiße Schrägverzahnungen herstellt. Bild mit freundlicher Genehmigung Dreamstime (ID 241350887) © Roman Boettcher.

enthalten. Um die Sicherheit von Kunststoffen, die in pharmazeutischen Anwendungen eingesetzt werden, beurteilen zu können, sind eingehende analytische Untersuchungen erforderlich.¹⁶

Im Jahr 2016 erweiterte USP seine Prüfstandards für Kunststoffverpackungssysteme und deren Konstruktionsmaterialien (USP 661), um Analysemethoden zu identifizieren, die die Sicherheitsprüfung von Verpackungen weiter unterstützen würden. In den neuen Abschnitten werden Prüfverfahren für Kunststoffe im Bauwesen (USP 661.1) und Kunststoffverpackungssysteme für pharmazeutische Zwecke (USP 661.2) festgelegt. Beide Standards sollen am 1. Dezember 2025 offiziell eingeführt werden, jedoch wird eine frühzeitige Übernahme empfohlen.

USP 661.1 führt Standards und Tests ein, um nachzuweisen, dass der Polymerrohstoff gut charakterisiert und für den vorgesehenen Verwendungszweck geeignet ist. Tests umfassen:

- Identifikations- und Charakterisierungstests (Infrarotspektroskopie, dynamische Differenzkalorimetrie)
- Physikalisch-chemische Untersuchungen (Wasserextraktion, UV-Absorption, Säure/Alkalität anhand von Indikatoren, organischer Gesamtkohlenstoff)
- Biologische Tests für Hochrisikoanwendungen (gemäß USP 87)
- Materialspezifische Prüfungen für Kunststoffadditive oder verwandte Stoffe

USP 661.2 bietet analytische Methoden für das Testen von Kunststoffverpackungskomponenten und -systemen, die zum Verpacken von Arzneimittellendprodukten verwendet werden. Das Testen umfasst:

- Physikalisch-chemische Tests (Wasserextraktion, Aussehen [Farbe, Klarheit der Extraktion], UV-Absorption, Säure/Alkalität anhand von Indikatoren, Gesamtgehalt an organischem Kohlenstoff)
- Biologische Tests für Hochrisikoanwendungen (gemäß USP 87)
- Spektrale Transmission, wenn Lichtschutz erforderlich ist
- Zwei zusätzliche Tests für PET und PETG
- Bewertung der chemischen Eignung (Extractables gemäß USP 1663, Leachables USP 1664)

MGMC empfiehlt, dass Tests gemäß USP 661.1 und USP 661.2 als angemessen übernommen werden für medical-grade Kunststoffe, die in pharmazeutischen Verpackungsanwendungen verwendet werden, wobei anzuerkennen ist, dass USP 661.1 derzeit in seinem Anwendungsbereich begrenzt ist, da Materialchemikalien wie Polyetheretherketon (PEEK) nicht enthalten sind.

In Fällen, in denen ein Material zuvor nach dem USP 661-Standard getestet wurde, verlangt USP keine Prüfung nach dem neuen USP 661.1-Standard. Nichtsdestotrotz können andere Aufsichtsbehörden eine Rezertifizierung nach den überarbeiteten Prüfmethoden verlangen.

VERSAND UND LOGISTIK

Vorkehrungen für die Verpackung, Kennzeichnung, Handhabung, den Transport und die Lagerung von medical-grade Kunststoffen

sollten einer Risikobewertung unterzogen werden, und es sollten geeignete Abhilfemaßnahmen entwickelt werden, um die Materialien vor allen zu erwartenden Gefahren zu schützen. Rohstofflieferanten und ihre Hersteller-Kunden sollten Praktiken anwenden, um medical-grade Kunststoffe vor der Vermischung oder Kontamination mit anderen Materialien und Substanzen während des Transport- und Abfüllprozesses zu schützen.

Die Versand- und Logistikanforderungen für medical-grade Kunststoffe sollten regelmäßig an alle Mitarbeiter kommuniziert werden, die solche Vorgänge in irgendeiner Weise durchführen. MGMC stimmt diesen VDI-Empfehlungen zu:

- Das Personal, das mit der Verpackung, Lagerung und dem Transport von MGPs beschäftigt ist, muss regelmäßig über die genannten Anforderungen an MGPs geschult werden – insbesondere in Bezug auf die möglichen Risiken einer Kontamination.
- Diese Schulung sollte sich auch mit der Kontaminationsvermeidung von Geräten befassen, die in direkten Kontakt mit dem MGP kommen oder den Kontakt zwischen dem MGP und der Umgebung verhindern sollen, sowie mit dem Umgang mit diesen Geräten.
- Eine solche Schulung sollte in regelmäßigen Abständen, mindestens jedoch alle drei Jahre, stattfinden. Diese Ausbildungspflicht gilt gleichermaßen für Auftragnehmer, die in diesen Bereichen beschäftigt sind.
- Es sollten auch alle Anstrengungen unternommen werden, um sicherzustellen, dass Transportunternehmen (Logistikpartner) und ihre Mitarbeiter regelmäßig zu den genannten Anforderungen an MGPs geschult werden.¹⁷

Verpackung und Etikettierung. Rohstofflieferanten von Kunststoffen in medizinischer Qualität sollten Verpackungsvorgänge in einer kontrollierten Umgebung durchführen, die die Materialien vor Verunreinigungen und schädlichen Umweltbedingungen (z. B. extreme Temperaturen, Feuchtigkeit oder Lichteinwirkung) schützt. Um das Risiko einer Exposition gegenüber Verunreinigungen zu reduzieren, sind automatisierte Abfüll- und Verpackungssysteme manuellen Vorgängen vorzuziehen.

Eine unvollständige oder unsachgemäße Kennzeichnung von medical-grade Kunststoffen während der Lagerung oder des Transports kann zu Verwirrung darüber führen, welche Materialien für die Lieferung und Verwendung bei der Produktherstellung ausgewählt werden. Der VDI empfiehlt Rohstofflieferanten und ihren Hersteller-Kunden, eine Vereinbarung aufzusetzen über erforderliche Kennzeichnungen als Teil ihrer Qualitätssicherungsvereinbarung.¹⁷ MGMC empfiehlt, dass die Kennzeichnung von medical-grade Kunststoffen mindestens die folgenden Informationen enthält.

Von:

Name und Adresse des Lieferanten

Produktnummer des Lieferanten

Chargennummer des Lieferanten

Sonstige identifizierende Informationen (z. B. Farbe)

An:

Name und Adresse des Herstellers

Hersteller-Teilenummer

Auftragsnummer des Herstellers

Jeder Stückzahl, die versendet oder eingelagert werden soll, sollten außerdem Unterlagen beigefügt werden, die das Material und die Qualität der Sendung definieren, einschließlich:

Name des Lieferanten, Produktnummer, Chargennummer

Herstellername, Produktnummer, Spezifikationsnummer

Analysenzertifikat

Sicherheitsdatenblatt

Handhabung. Rohstofflieferanten und -hersteller sollten jeden unnötigen Umgang mit medical-grade Kunststoffen vermeiden, einschließlich des Umfüllens der Materialien oder des Wechsels ihrer Verpackungen oder Behälter. Wenn es notwendig ist, medical-grade Kunststoffe zu handhaben, sollten die Verantwortlichen sicherstellen, dass die Arbeitsumgebung sauber und frei von Verunreinigungen ist und dass alle Geräte vor der Verwendung gründlich gereinigt wurden. MGMC stimmt diesen VDI-Empfehlungen zu:

- Etwaige Umfüllungen oder Änderungen an Verpackungen sind im Rahmen der Qualitätssicherung für jede Charge zu dokumentieren.
- Mögliche Kontaminationsrisiken sind zu prüfen und der Auftraggeber über etwaige Bedenken zu informieren, wenn der Auftraggeber individuelle Verpackungs- oder Transportlösungen wünscht (z.B. Lieferung in einem Oktabin als Sonderverpackung für ein MGP).
- Es liegt im Ermessen des Herstellers eines MGP, bei erhöhtem Kontaminationsrisiko den Wunsch nach Sonderverpackungen abzulehnen oder bei Erfüllung des Verpackungswunsches des Auftraggebers eine Gegenzeichnung für einen entsprechenden Haftungsausschluss zu verlangen.¹⁷

Lagerung. Die Haltbarkeit von medical-grade Kunststoffen hängt von der Formulierung der Materialien, ihrer Verpackung und den Bedingungen ab, unter denen sie gelagert werden. Beeinträchtigte Lagerbedingungen können dazu führen, dass Materialien ausblühen, degradieren und andere Instabilitäten aufweisen, wodurch sie für die Verwendung ungeeignet werden. Bei der Lagerung von medical-grade Kunststoffen durch den Lieferanten und Hersteller sollte darauf geachtet werden, nachteilige Umweltauswirkungen durch Temperaturschwankungen, Sonneneinstrahlung oder ultraviolettes Licht, Feuchtigkeit usw. zu minimieren.

Lieferanten von medical-grade Kunststoffen sollten darauf vorbereitet sein, fundierte Empfehlungen und Informationen über die Bedingungen und die erlaubte Dauer der Lagerung eines bestimmten Produkts zur Verfügung zu stellen. Um die Einhaltung solcher Empfehlungen zu fördern, können sie in vertragliche Vereinbarungen zwischen Rohstofflieferanten und Herstellern von Endprodukten aufgenommen werden. Lieferanten sollten nicht für Schäden an Rohstoffen haftbar gemacht werden, die durch unzureichende Downstream-Lagerbedingungen entstehen.

MGMC stimmt diesen VDI-Empfehlungen zu:

- Rohstofflieferanten müssen alle Materialien identifizieren, die in einer temperaturkontrollierten Umgebung gelagert werden müssen, und validierte Parameter für eine solche Lagerung bereitstellen.
- Sackware und sonstige verpackte Schüttgüter dürfen nur in sauberen, überdachten und geschlossenen Lagerhallen gelagert werden.
- Die Lagerung im Außenbereich ist nach entsprechender Gefährdungsbeurteilung in Ausnahmefällen zulässig.
- Entsprechende Maßnahmen zur Schädlingsbekämpfung müssen vorhanden sein.
- Für die verschiedenen Lagerformen müssen entsprechende und sichere Reinigungsmaßnahmen festgelegt und dokumentiert werden.¹⁷

Transport und Logistik. Medical-grade Kunststoffe sollten nur unter kontrollierten Bedingungen transportiert werden, um nachteilige mechanische, thermische, chemische oder andere Ereignisse zu vermeiden, die die Eigenschaften der Materialien beeinträchtigen könnten.

Um sicherzustellen, dass medical-grade Harzpellets während des Transports nicht verunreinigt werden, empfiehlt MGMC, für alle zu versendenden Materialien Kartonauskleidungen zu verwenden. Während des Transports verwendete Holzpaletten sollten nicht chemisch behandelt werden.

REINIGUNG, DESINFEKTION, STERILISATION FÜR ENDVERBRAUCHER

Bevor sie an medizinisches Fachpersonal zur Verwendung bei Patienteneingriffen verteilt werden, werden die meisten Medizinprodukte in irgendeiner Form einer terminalen Sterilisation unterzogen. Zu den häufig verwendeten Methoden gehören die Exposition gegenüber Ethylenoxid (EtO), Gammastrahlung oder Wasserdampf, aber auch eine Vielzahl anderer chemischer Substanzen werden verwendet. Die U.S. Environmental Protection Agency hat kürzlich strenge Regeln für die weitere Verwendung der EtO-Sterilisation in medizinischen Anwendungen vorgeschlagen, was in der Branche zu Bedenken führt, dass einige Anbieter von Terminalsterilisationen gezwungen sein könnten, den Betrieb einzustellen.¹⁸⁻²¹

Einige Mittel, die bei der terminalen Sterilisation verwendet werden, können für Produkte geeignet sein, die vollständig aus Metall bestehen, sind jedoch völlig ungeeignet, wenn sie bei Produkten mit Kunststoffkomponenten angewendet werden. Die Einwirkung von Plasmachemikalien, Strahlung oder hoher Hitze kann dazu führen, dass sich einige Kunststoffe schnell verschlechtern, wodurch ihre Geräte für Patientenanwendungen unbrauchbar werden.

Wiederverwendbare Geräte erhöhen die Komplexität, da sie von medizinischem Fachpersonal verlangen, dass sie bestimmte Schritte zur Reinigung, Desinfektion und Sterilisation der Geräte durchführen, bevor sie für den nächsten Patienten verwendet werden können. Von Materialien, die in solchen Geräten verwendet werden, könnte erwartet werden, dass sie hunderten von Sterilisationszyklen durch Ethylenoxid (EtO), Gammastrahlung oder Dampfautoklavieren standhalten. Krankenhausumgebungen eignen sich

in der Regel nicht für die Nutzung aller terminaler Sterilisationstechnologien, so dass die für die Sterilisation in klinischen Umgebungen verwendeten Methoden möglicherweise weniger wirksam gegen mikrobielle Kontamination sind (Tabelle II).

Um sicherzustellen, dass medical-grade Kunststoffe wie vorgesehen sowohl endsterilisiert als auch wiederaufbereitet werden können, sollten Rohstofflieferanten darauf vorbereitet sein, Studiendaten zur Verfügung zu stellen, die die Kompatibilität ihrer Materialien mit gängigen Reinigungs-, Desinfektions- und Sterilisationsmitteln belegen sowie zugehörige Protokolle. Wenn bekannt ist, dass bestimmte Wirkstoffe nachteilige Auswirkungen auf einen Kunststoff haben, sollten Lieferanten sicherstellen, dass sie ihre Hersteller-Kunden auf solche Einschränkungen hinweisen.²¹

Im Gegenzug müssen die Hersteller ebenfalls Tests durchführen, um die Verwendung empfohlener Reinigungs-, Desinfektions- und Sterilisationsmittel auf ihren Endprodukten zu validieren. Solche Tests sollten in die Gebrauchsanweisung des Herstellers einfließen, die als Leitfaden für Reinigungs-, Desinfektions- und Sterilisationsvorgänge in klinischen Umgebungen verwendet werden.

Das American Institute for Ultrasound in Medicine (AIUM) hat kürzlich seine Richtlinien zur Reinigung und Desinfektion von Ultraschallwandlern aktualisiert und darauf hingewiesen, dass viele derzeit verwendete Desinfektionschemikalien zu Gerätefehlfunktionen und falschen Patientendiagnosen führen können. Das Institut ermutigt Ultraschallpraktiker, die Gebrauchsanweisungen des Herstellers in Bezug auf Reinigung und Desinfektion zu befolgen – daher ist es von entscheidender Bedeutung, dass die Hersteller vollständig validierte Informationen bereitstellen.^{22,23}

Obwohl Hersteller von Medizinprodukten verpflichtet sind, ihre Materialauswahl zu validieren und fertige Produkte auf Biokompatibilität in ihren beabsichtigten Anwendungen zu testen, verlangt die FDA derzeit von den Herstellern nicht, dass sie die Kompatibilität mit bestimmten Methoden zur Reinigung, Desinfektion oder Sterilisation nachweisen. Das Healthcare Surfaces Institute hat kürzlich ein Zertifizierungsprogramm entwickelt, das es Rohstofflieferanten und Herstellern von Endgeräten ermöglicht, die Kompatibilität ihrer Produkte mit bestimmten Desinfektionsmitteln zu zertifizieren. Die Einführung des Programms wird für 2023 erwartet.²⁴

KUNDENERWARTUNGEN

In vielen Branchen wird von den Rohstofflieferanten nicht viel Verkaufunterstützung erwartet. Materialien, die als Rohstoffe behandelt werden, erfordern selten eine detaillierte Charakterisierung oder Gebrauchsanweisung, und die Lieferanten solcher Materialien sind in der Regel nicht darauf eingestellt, solche Informationen bereitzustellen.

Das ist jedoch kaum der Fall bei Gesundheitsprodukten, deren Hersteller von ihren Lieferanten ein breites Informationsangebot und ständige Unterstützung erwarten. Hersteller von medical-grade Kunststoffen sollten damit rechnen, dass sie nach einem oder allen der folgenden Punkte gefragt werden:

- Unterstützung für Unternehmen, einschließlich
 - o Verwendung eines vertraglich festgelegten Standardformulars für medizinische/gesundheitliche Genehmigungen oder des von MGMC entwickelten, harmonisierten Fragebogens (Abbildung 6).
 - o Änderungsmitteilung (NOC) für Rezeptur-Diskontinuität mit 24-monatiger Kündigungsfrist und Optionen für letztmalige Käufe (last-time buys).

Name	Komposition/Handlung
Chlordioxid	Anorganische chemische Verbindung (ClO ₂) Antimikrobiell (ein oxidierendes Biozid, das Mikroorganismen inaktiviert, indem es in ihre Zellwände eindringt und den Transport von Nährstoffen durch die Zellwand stört, indem es die Proteinsynthese hemmt)
Glutaraldehyde	Organische Verbindung (CH ₂ (CH ₂ CHO) ₂) Antimikrobiell (induziert den Zelltod durch Cross-Linking zellulärer Proteine; wird normalerweise allein oder gemischt mit Formaldehyd verwendet)
Hibidil	Chlorhexidingluconat (C ₂₂ H ₃₀ Cl ₂ N ₁₀) Antiseptisch
Wasserstoff-peroxid	Anorganische Verbindung (H ₂ O ₂) Antiseptisch und antibakteriell (ein sehr starkes Oxidationsmittel mit einem Oxidationspotenzial von 1,8 V)
Hypochlorit/hypochlorige Säure	Anorganische Verbindung (HClO) Antimikrobiell (Myeloperoxidase-vermittelte Peroxidation von Chloridionen)
Ortho-Phthalaldehyd	Organische Verbindung (C ₆ H ₄ (CHO) ₂) Antimikrobiell (starke Bindung an die äußere Zellwand von kontaminierenden Organismen)
Peressigsäure	Organische Verbindung (CH ₃ CO ₃ H) Antimikrobiell (hohes Oxidationspotenzial)
Phenol/Phenolat	Organische Verbindung (C ₆ H ₅ OH) Antimikrobiell

Tabelle II. FDA-gelistete Sterilisationsmittel und hochgradige Desinfektionsmittel.^{26,27}

- Unterstützung bei Laboruntersuchungen, einschließlich der Ergebnisse von Tests für
 - Materialien tierischen Ursprungs, die als endokrin wirksame Verbindungen wirken können.
 - Analysenzertifikat nach Anhang 4 der WHO oder harmonisiertes MGMC-Zertifikat (Abbildung 7).²⁵
 - ISO 10993, Teile 5, 10 und 11.
 - USP Klasse VI.
- Unterstützung bei regulatorischen Angelegenheiten, einschließlich
 - Daten zur Unterstützung von Anweisungen zur Reinigung, Desinfektion und Sterilisation.
 - Risikominimierung in Qualitätssystemen.
 - Risikominimierung in der Lieferkette.
 - Unterstützung bei der Untersuchung von Qualitätssystemen (z. B. CAPA).
 - Verwendung von Farbadditiven (gemäß 21 CFR 73 oder 74).

SCHLUSSFOLGERUNG

Angesichts der vielen Regierungsstellen und freiwilligen Normungsorganisationen, die für die Regulierung von Materialien in Medizinprodukten relevant sind, ist es verständlich, dass man bisher noch keinen Versuch einer einheitlichen Definition von medical-grade

Kunststoffen gewagt hat. Bemühungen, eine solche Definition zu schaffen, geben nun Hoffnung auf eine vereinfachte Auswahl und Anwendung solcher Materialien weltweit. Nichtsdestotrotz sind sich weiterentwickelnde Vorschriften ein bewegliches Ziel, und man sollte nicht erwarten, dass eine harmonisierte Definition leicht zu erreichen sein wird.

Obwohl Rohstofflieferanten eine wichtige Rolle bei der Definition eines medical-grade Kunststoffes spielen können, werden die Hersteller von Endprodukten wahrscheinlich weiterhin für die Gewährleistung der biologischen Sicherheit ihrer Produkte verantwortlich sein. Ein validiertes Angebot an medical-grade Kunststoffen gibt den Herstellern jedoch die Gewissheit, dass ihre Geräte die Biokompatibilitätstests nach ISO 10993 oder anderen Normen bestehen.

Dieser neue Ansatz verhindert Überraschungen bei der Etikettierung, indem er die unbekanntenen Faktoren im Zusammenhang mit der Materialauswahl für Anwendungen im Gesundheitswesen reduziert. Die sorgfältige Auswahl und Anwendung von medical-grade Materialien wird den potenziellen Einsatz von Chemikalien minimieren, die krebserregend, mutagen oder reproduktionstoxisch (CMRs) oder endokrin wirksame Verbindungen sein könnten (EDCs).

Abbildung 6. Ein für medizinische Materialien und Materialien des Gesundheitswesens harmonisierter Fragebogen, der von MGMC entwickelt wurde (online verfügbar unter www.namgmc.org/tools).

Abbildung 7. Ein harmonisiertes Analysezertifikat, das von MGMC entwickelt wurde (online verfügbar unter www.namgmc.org/tools).

REFERENZEN

- Guidelines for Medical-Grade Material Definition. Cincinnati: Ethicon, 2019; erhältlich unter: www.namgmc.org/publications.
- MD&M Session Highlight: Experts Present Next Steps for Harmonized Medical-Grade Materials [online]. Medical Design Briefs, 7. Februar 2023; erhältlich unter: www.medicaldesignbriefs.com/component/content/article/mdb/insiders/mdb/stories/47562.
- Quality Systems; Aerospace; Model for Quality Assurance in Design, Development, Production, Installation and Servicing (AS9100). Warrendale, PA: SAE International, 1999; doi: 10.4271/AS9100.
- The European Union Medical Device Regulation (EU Regulation 2017/745) [EU MDR]; erhältlich unter: www.eumdr.com.
- Regulation (EU) 2017/746 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on in vitro diagnostic medical devices and repealing Directive 98/79/EC and Commission Decision 2010/227/EU (Text with EEA relevance [IVD Regulation]); erhältlich unter: <http://data.europa.eu/eli/reg/2017/746/oj>.
- Quality Management Systems; Requirements (ISO 9001: 2015). Geneva: International Organization for Standardization, 2015; erhältlich unter: <https://www.iso.org/standard/62085.html>.
- Biological Evaluation of Medical Devices; Part 1: Evaluation and Testing within a Risk Management Process (ISO 10993-1:2018). Geneva: International Organization for Standardization, 2018; erhältlich unter: www.iso.org/standard/68936.html.
- Medical Devices; Quality Management Systems; Requirements for Regulatory Purposes (ISO 13485:2016). Geneva: International Organization for Standardization, 2016; erhältlich unter: www.iso.org/standard/59752.html.
- Konsolidierter Text: Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council of 18 December 2006 concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH), establishing a European Chemicals Agency, amending Directive 1999/45/EC and repealing Council Regulation (EEC) No 793/93 and Commission Regulation (EC) No 1488/94 as well as Council Directive 76/769/EEC and Commission Directives 91/155/EEC, 93/67/EEC, 93/105/EC and 2000/21/EC (REACH Regulation); erhältlich unter: <http://data.europa.eu/eli/reg/2006/1907/2022-12-17>.
- Understanding REACH Lists: The Difference between Candidate (SVHC), Authorization (Annex XIV), and Restricted (Annex XVII) [online]. Los Altos, CA: Q Point Technology, 2023; erhältlich unter: www.qpointtech.com/understanding-reach-lists-the-difference-between-candidate-svch-authorisation-annex-xiv-and-restricted-annex-xvii.
- Directive 2011/65/EU of the European Parliament and of the Council of 8 June 2011 on the Restriction of the Use of Certain Hazardous Substances in Electrical and Electronic Equipment (RoHS Directive); erhältlich unter: <http://data.europa.eu/eli/dir/2011/65/oj>.
- Waste from Electrical and Electronic Equipment (WEEE) [online]. Brussels: European Commission, 2023; erhältlich unter: https://environment.ec.europa.eu/topics/waste-and-recycling/waste-electrical-and-electronic-equipment-weee_en.
- Technical Considerations for Additive Manufactured Medical Devices; Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. Silver Spring, MD: Center for Devices and Radiological Health, FDA, 2017; erhältlich unter: www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/technical-considerations-additive-manufactured-medical-devices.
- Plastic Materials of Construction (USP 661.1); erhältlich unter: www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/revisions/gc-661-1-rb-notice-20210226.pdf.
- Plastic Packaging Systems for Pharmaceutical Use (USP 661.2); erhältlich unter: www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/EN/notices/2018/c661-2-proposed.pdf.
- USP Pharmaceutical Plastics Testing [online]. St. Louis: EKG Life Science Solutions, nd; erhältlich unter: www.ekglabs.com/usp-661-testing.
- Medical Grade Plastics (draft standard). Berlin: Verein Deutscher Ingenieure, 2019; erhältlich unter www.document-center.com/standards/show/VDI-2017.
- Hobbins K. Industry Says 'Thanks, But No Thanks' as ETO Proposal Comment Period Ends [online]. MD&DI Online, 27 June 2023; erhältlich unter: www.mddionline.com/sterilization/industry-says-thanks-no-thanks-eto-proposal-comment-period-ends?ADTRK=InformaMarkets&utm_source=eloqua&utm_medium=email&utm_campaign=15_NL_QMED_North%20America%20Daily_Edit_Sub_20230628&sp_cid=15412&utm_content=15_NL_QMED_North%20America%20Daily_Edit_Sub_20230628&sp_aid=28799&sp_rid=871360&sp_eh=ed4e2884f9fed-314a93e8a319faba1d77892d6170d5c621304d4377827ff4413.
- Hobbins K. Sterigenics Settles with 879 ETO Claimants for \$408 Million [online]. MD&DI Online, 23 June 2023; erhältlich unter: www.mddionline.com/sterilization/sterigenics-settles-879-eto-claimants-408-million?ADTRK=InformaMarkets&utm_source=eloqua&utm_medium=email&utm_campaign=15_NL_QMED_North%20America%20Daily_Edit_Sub_20230628&sp_cid=15412&utm_content=15_NL_QMED_North%20America%20Daily_Edit_Sub_20230628&sp_aid=28799&sp_rid=871360&sp_eh=ed4e2884f9fed-314a93e8a319faba1d77892d6170d5c621304d4377827ff4413.
- Reuter E. Proposed ETO Limits Garner Criticism from Device Industry, Praise from Occupational Health Groups [online]. Medtech Dive, 27 June 2023; erhältlich unter: www.medtechdive.com/news/epa-eto-medical-device-comments/654103/?utm_source=-Sailthru&utm_medium=email&utm_campaign=15_NL_QMED_North%20America%20Daily_Edit_Sub_20230628&sp_aid=28799&sp_rid=871360&sp_eh=ed4e2884f9fed-314a93e8a319faba1d77892d6170d5c621304d4377827ff4413.
- Hobbins K. MDMA: EPA's Proposed ETO Actions 'Exacerbate Inequality in Healthcare' [online]. MD&DI Online, 29 June 2023; erhältlich unter: www.mddionline.com/sterilization/mdma-epas-proposed-eto-actions-exacerbate-inequality-healthcare?ADTRK=InformaMarkets&utm_source=eloqua&utm_medium=email&utm_campaign=15_NL_QMED_North%20America%20Daily_Edit_Sub_20230630&sp_cid=15434&utm_content=15_NL_QMED_North%20America%20Daily_Edit_Sub_20230630&sp_aid=28852&sp_rid=871360&sp_eh=ed4e2884f9fed-314a93e8a319faba1d77892d6170d5c621304d4377827ff4413.
- AIUM official statement: guidelines for cleaning and preparing external- and internal-use ultrasound transducers and equipment between patients as well as safe handling and use of ultrasound coupling gel. J Ultrasound Med. 2023;42(7):E13-E22; doi: 10.1002/jum.16167.
- Disinfection of ultrasound transducers used for percutaneous procedures: intersocietal position statement. J Ultrasound Med. 2021;41(3):797; doi: 10.1002/jum.15906.
- HSI Surface Materials and Products Certification Program [online]. Stevensville, MT: Healthcare Surfaces Institute, 2023; erhältlich unter: www.healthcaresurfacesinstitute.org/surface-certification.
- WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, 52nd report, Annex 4 (WHO Technical Report Series, no. 1010). Geneva: World Health Organization, 2018; erhältlich unter: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/normsand-standards/guidelines/quality-control/trs1010_annex4_who_model_certificate_analysis.pdf?sfvrsn=efb98179_1&download=true.
- FDA-Cleared Sterilants and High Level Disinfectants with General Claims for Processing Reusable Medical and Dental Devices [online]. Silver Spring, MD: Center for Devices and Radiological Health, FDA, 2019. Erhältlich unter: www.fda.gov/medical-devices/reprocessing-reusable-medical-devices-information-manufacturers/fda-cleared-sterilants-and-high-level-disinfectants-general-claims-processing-reusable-medical-and.
- Device Classification Under Section 513(f)(2)(De Novo) [online]. Silver Spring, MD: Center for Devices and Radiological Health, FDA, 2023. Erhältlich unter: www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/denovo.cfm?id=DEN220041.

Nächster Schritt...

Im August 2023 hat das Medical-Grade Plastics Consortium (MGMC) eine Mini-Konferenz abgehalten, um die in den Teilen 1 und 2 dieser Whitepaper-Reihe aufgeworfenen Fragen sowie die Empfehlungen des Normentwurfs 2019 des Vereins Deutscher Ingenieure VDI zu diskutieren. Die Diskussionen dieser Konferenz führten in Richtung eines harmonisierten Leitfadens, um die Elemente zu definieren, aus denen ein medical-grade Material besteht, einschließlich seiner Inhaltsstoffe, Herstellungsprozesse und erforderlichen Qualitätssicherungsaktivitäten.