

Richtlinien für die Definition von medical-grade Materialien

Teil 1: Was ist ein medical-grade Material?

Konsortium für medical-grade Materialien

Die zahlreichen und verschiedenen Kriterien, die traditionell zur Definition von medical-grade Materialien verwendet werden, sind etwas verwirrend und mehrdeutig und hängen größtenteils von der Quelle der Definition ab und davon, wie welchen Bezug diese Quelle auf einen bestimmten Aspekt oder eine bestimmte Rolle im globalen Gesundheitssektor hat. Nichtsdestotrotz stützen sich die Medizinprodukteindustrie, Aufsichtsbehörden und Organisationen, die Normen verfassen, häufig auf solche mehrdeutigen Definitionen von medical-grade Materialien als Grundlage und kritische Komponenten für die Erstellung ihrer eigenen Richtlinien, Verfahren und Normen.

Solche Normen sind für die Optimierung der Patientenversorgung von entscheidender Bedeutung, aber innerhalb ihrer derzeitigen Formen gibt es wenig Kontinuität oder Übereinstimmung. Im Grunde genommen verwendet jede Organisation eine Definition, die durch Konsens, Interpretation oder Vorteilen bei der Herstellung abgeleitet wurde. Dieses Fehlen einer einzigen, allgemeingültigen Definition für medical-grade Materialien hat zu einer Reihe von unklaren Normen geführt, die Patienten unbekanntes und möglicherweise tödliches Risiken aussetzen. Die Notwendigkeit, solche potenziellen Risiken zu identifizieren, hat zu der wichtigen Forderung nach einer Definition dessen geführt, was ein medical-grade Material ist, um somit eine Grundlage für die Einhaltung von Vorschriften bei der Auswahl und Verwendung solcher Materialien zu schaffen.

Die sich daraus ergebende Definition muss unbedingt einerseits innerhalb Firmen und Organisationen sowie universell von Unternehmen und Normungsorganisationen über alle internationalen Grenzen hinweg angewendet werden. Die Definition sollte beispielsweise in die Berichte von Unternehmen einfließen, die in der Europäischen Union (EU) tätig sind oder dorthin verkaufen, wo vor kurzem mit der EU-Abfallrahmenrichtlinie neue Anforderungen an die Datenberichterstattung eingeführt wurden.¹ Ebenso müssen Unternehmen, die Erzeugnisse in die EU importieren, die besonders besorgniserregende Stoffe (SVHC) oberhalb des EU-Schwellenwerts enthalten, bis zum 5. Januar 2021 Daten an die neue Datenbank für besorgniserregende Stoffe in Erzeugnissen (SCIP) übermitteln.² Unternehmen sollten die Definition auch anwenden bei der Überlegung, wie sie die freiwilligen Normen und Vorschriften der einschlägigen nationalen und internationalen Organisationen einhalten können, darunter die American Society for Testing and Materials (ASTM International), die EU, das Europäische Arzneibuch (EUP), die FDA, die Internationale Organisation für Normung (ISO) und die United States Pharmacopeial Convention (USP).

KRITERIEN FÜR MEDICAL-GRADE

Die Akzeptanz bestimmter Materialien für die Verwendung in Medizinprodukten wird in der Regel nicht durch die Prüfung einzelner Inhaltsstoffe, sondern durch die Prüfung der fertigen Produkte auf dem Prüfstand oder am Krankenbett festgestellt. Bei solchen Tests sollen die Auswirkungen aller relevanten Herstellungsprozesse berücksichtigt werden, einschließlich aller Schritte von der Qualifizierung der Ausrüstung über die Verpackung und Sterilisation bis hin zum Vertrieb.

Bei der Prüfung eines Medizinprodukts auf Biokompatibilität sollten die Hersteller auch die Auswirkungen der Materialienkompatibilität, der Umweltfaktoren, der Handhabung und Lagerung, der anwendungsbezogenen Anforderungen wie Reinigung und Desinfektion sowie alle anderen Merkmale berücksichtigen, die das Produkt zu irgendeinem Zeitpunkt während seines Lebenszyklus beeinflussen könnten. Die spezifischen Anforderungen an die Biokompatibilitätsprüfung werden zum Teil durch die Kontaktart und -dauer des Produkts mit verschiedenen Gewebetypen bestimmt. Für die meisten nationalen und internationalen Produktregulierungssysteme gelten die in ISO 10993-1 erläuterten Prüfanforderungen als guter Ausgangspunkt.³

In einem Blog-Beitrag aus dem Jahr 2018 mit dem Titel „Everything You Need to Know about Medical-Grade Materials“ (Alles, was Sie über medical-grade Werkstoffe wissen müssen) nennt ein führender Hersteller von medical-grade Elastomer-O-Ringen und -Dichtungen die Biokompatibilität als eines der wichtigsten Kriterien bei der Auswahl von Materialien für eine medizinische Anwendung.⁴ Biokompatibilität bedeutet, dass das Material nicht schädlich mit anderen Materialien reagieren darf und biologisch mit lebendem Gewebe kompatibel sein muss. Die medical-grade Elastomere des verfassenden Unternehmens sind so konzipiert, dass sie eine hohe chemische Beständigkeit, eine ausgezeichnete Hitzebeständigkeit und eine geringe Gasdurchlässigkeit aufweisen. Das Unternehmen testet seine medizinischen Materialien nach ISO 10993, der international anerkannten Norm für Biokompatibilität.³ Darüber hinaus werden die medizinischen Komponenten des Unternehmens nach den USP-Normen für Lebensmittelzutaten, Nahrungsergänzungsmittel, Arzneimittel und medizinische Materialien getestet und bewertet.⁵





Auf der Grundlage dieser Kriterien zertifiziert das Unternehmen seine Materialien als sicher und langlebig für alle medizinischen Anwendungen.

In einem weiteren kürzlich erschienenen Blog-Beitrag mit dem Titel „What Makes a Material Medical Grade?“ (Was macht ein medical-grade Material aus?) befasst sich ein führendes Unternehmen für Auftragsentwicklung und -fertigung mit in den Körper implantierten Geräten und weist darauf hin, dass solche Produkte in den Vereinigten Staaten vom FDA Center for Devices and Radiological Health (Zentrum für Geräte und radiologische Gesundheit) reguliert werden.⁶ Die Anforderungen der FDA zum Nachweis der Patientensicherheit sind der Grund für die sorgfältige Auswahl von Zusatzstoffen wie Weichmachern und Antioxidantien sowie für die Einführung von Herstellungsverfahren, die potenziell schädliche Polymerisationsrückstände minimieren. Wie der zuvor besprochene Blog-Beitrag betont auch dieser Beitrag die Bedeutung von Biokompatibilitätstests zur Erfüllung der geltenden ISO 10993- oder USP-Anforderungen, fügt aber hinzu, dass auch die von ASTM International entwickelten freiwilligen Konsensnormen als relevant angesehen werden können. Der Beitrag geht auch über die Biokompatibilität hinaus und nennt Zähigkeit, Transparenz, Sterilität, Transportfähigkeit und Flexibilität als wünschenswerte Eigenschaften für Kunststoffe, die in medizinischen Bereichen verwendet werden.

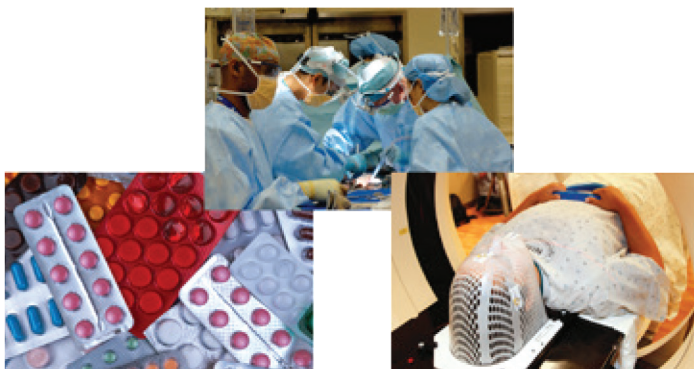
In einem Artikel aus dem Jahr 2018 in *Medical Plastics News* mit dem Titel „Defining the Standard for Medical-Grade Polymers“ (Definition der Norm für medical-grade Polymere) stellt ein Vertreter medizinischer Spezialpolymere fest, dass die Industrie trotz aller Vorschriften, Qualifikationen, Zertifizierungen und Langzeittests, die für Medizinprodukte gelten, die scheinbar einfache Frage, was ein medical-grade Polymer ist, noch nicht beantwortet hat.⁷ Der Artikel deutet darauf hin, dass es jetzt Bewegung in Richtung einer Lösung dieser Frage gibt, da der Verein Deutscher Ingenieure (VDI) die Aufgabe übernommen hat, eine Norm für Polymere mit medizinischer Qualität zu definieren. Ein erster Entwurf der Norm wurde 2018 auf einem VDI-Symposium vorgestellt, und ein prüfbarer deutscher und englischer Entwurf wurde Anfang dieses Jahres veröffentlicht.⁸

Diese und viele andere Veröffentlichungen zeigen, dass der Begriff „medical-grade Material“ bei weitem weder klar definiert noch allgemein verstanden wird. Zu dieser Verwirrung kommt noch hinzu, dass Rohstofflieferanten häufig versuchen, ihr Angebot an medical-grade Materialien durch die Verwendung charakteristischer Marken- oder Kategoriebezeichnungen zu differenzieren, einschließlich Pflegequalität, Dentalqualität, Implantatqualität, Qualität für das Gesundheitswesen, medizinische Qualität, medizintechnische Qualität, pharmazeutische Qualität und viele weitere Begriffe.

EINE US-INITIATIVE ZUR DEFINITION VON MEDICAL-GRADE MATERIALIEN

Kunststoffe, die als „medical-grade“ bezeichnet werden, werden bei der Herstellung vieler Arten medizinischer Produkte und Geräte verwendet. Sie werden in der Regel auf der Grundlage von Eigenschaften und Fähigkeiten ausgewählt, die sie für Anwendungen, bei denen die Sicherheit der Patienten eine Rolle spielt, besonders geeignet machen.

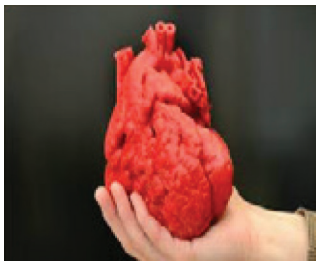
Zu den bemerkenswerten Merkmalen, die sich für Leistungskriterien eignen, gehören Biokompatibilität, chemische



Eigenschaften, Farb-/Pigment-/Füllstoffzusätze, mechanische und physikalische Eigenschaften, Oberflächeneigenschaften und Stabilität bei der Anwendung von Fertigprodukten. Bei einigen medizinischen Anwendungen müssen die Materialien Hunderte von Sterilisationszyklen - in der Regel unter Verwendung von Ethylenoxid, Gammastrahlung oder Dampfautoklavierung - ohne Degradation überstehen.

Ein Aufruf zum Handeln. Die Tatsache, dass bei der Einstufung eines Materials, eines Prozesses oder eines fertigen Produkts als „medical-grade“ auf die Richtlinien und Vorschriften mehrerer nationaler und internationaler Agenturen und Organisationen Bezug genommen werden muss, zeigt, wie wichtig es ist, eine umfassende, universelle Definition dieses Begriffs festzulegen. Um dieses Ziel zu erreichen, hat Ethicon (ein Mitglied der Johnson & Johnson

Unternehmensgruppe) auf der Medical Design & Manufacturing Conference & Exposition 2017 in New York City einen Aufruf zum Handeln veröffentlicht. Dieser Aufruf führte zur Gründung des North America Medical-Grade Materials Consortium (NAMGMC) und einer ersten Konferenz, die von Ethicon im August 2019 ausgerichtet wurde.



Eine Zusammenfassung der Konferenz wurde im November 2019 veröffentlicht.⁹

Zu den Teilnehmern der Konferenz 2019 gehörten Polymerlieferanten, Compounder-Firmen, Farb- und Masterbatcher, Hersteller von 3D-Druckmaterialien, Vertriebsfirmen und ein führender Silikonhersteller. Die Teilnehmer setzten eine Frist bis November 2019 für die Erstellung eines Entwurfs für Industrierichtlinien zur Definition von medical-grade Materialien mit dem Ziel, bis März 2020 einen Vorab-Entwurf zur Prüfung zu veröffentlichen.



In Diskussionen auf der Konferenz stellten die Teilnehmer fest, dass die Komponentenlieferanten und die Hersteller von Fertigprodukten ihre Erzeugnisse oft als für medizinische Anwendungen geeignet vermarkten, wobei sie sich auf die Annahme stützen, dass die Verwendung von als „medical-grade“ bezeichneten Materialien

zu einem Produkt führt, das für medizinische Anwendungen sicher ist. Bei den Herstellungs- und Verpackungsprozessen können solche „medical-grade“ Materialien jedoch Schmiermitteln, Trennmitteln, Latexhandschuhen aus Naturkautschuk und anderen Variablen ausgesetzt sein, die ihre Eignung für medizinische Anwendungen mindern können. Solche Überlegungen führten dazu, dass es Konferenzteilnehmern notwendig schien, die Einhaltung eines festgelegten Qualitätssicherungsprotokolls zu fordern, welches die Reinigung und zusätzliche Analyse fertiger Produkte beinhalten kann.

Teilnehmer der Konferenz von 2019 waren sich der Bemühungen des Vereins Deutscher Ingenieure (VDI) bewusst, einen Normentwurf für medical-grade Kunststoffe zu veröffentlichen.⁸ Es wurde festgestellt,

Ein biokompatibles Formtrennmittel

Speziell für die Herstellung von Silikongummiprodukten, die in medizinischen Anwendungen eingesetzt werden, hat Chem-Trend ein neues biokompatibles Trennmittel entwickelt. Mono-Coat 1989W eignet sich besonders gut für das Formen von Produkten wie medizinischen Schläuchen, Schutzkappen und Verschlüssen. Das semipermanente Trennmittel auf Wasserbasis ist gemäß dem USP Class VI Testpanel zertifiziert und eignet sich daher für den Einsatz in der medizinischen Gummiformteilindustrie. [Adaptiert von *Medical Plastics News*.¹¹]

dass die deutschen Bemühungen zwar der US-Initiative ähneln, aber nicht identisch sind, da die Arbeit des NAMGMC auch relevante Klebstoffe, Zellulosematerialien, Farbstoffe, Verbundstoffe, Elastomere, Fluorpolymere, Druckfarben, Schmierstoffe, Masterbatches, Silikone, Thermoplaste und Duroplaste umfassen würde. Beispiele für Materialien, die nicht in den Anwendungsbereich der NAMGMC-Initiative fallen, sind Keramik, Chemikalien, Fertigteile, Metalle, Lösungsmittel und Polyolefin-Spinnvliese.

Formtrennmittel und Gleitmittel. Die Konferenz von 2019 befasste sich nicht speziell mit den Kriterien für Formtrennmittel oder Gleitmittel für Medizinprodukte. Aus den Kommentaren der Teilnehmer ging jedoch hervor, dass solche Mittel bestimmte vereinbarte Anforderungen erfüllen müssen, wenn sie bei der Herstellung von medical-grade Komponenten oder fertigen Medizinprodukten verwendet werden. Gleitmittel, die auf oder in einem Endprodukt verbleiben sollen - wie z. B. Mittel zur Verbesserung der Benutzerfreundlichkeit von Produkten, die in Krankenhäusern verwendet werden - müssen ebenfalls die Anforderungen für medizinische Anwendungen erfüllen (siehe Seitenleisten 1 und 2).

Selbst wenn sie mit qualifizierten Materialien und Prozessen hergestellt wurden, müssen Komponenten und Fertigprodukte, die lackiert oder etikettiert wurden, unter Umständen anschließend

Formtrennmittel für medizinische Anwendungen

Produkte, die in der medizinischen Industrie verwendet werden, müssen korrekt geformt werden, wobei ihre Oberfläche und Funktionalität so wenig wie möglich beeinträchtigt werden dürfen. Da die Industrie für medizinische Geräte eine große Menge an Polymermaterial für die Produktion von lebensrettenden Werkzeugen und Geräten verwendet, benötigen die Gerätehersteller auch Formtrennmittel für die richtige Formgebung und Entformung. Kunststoff und Kautschuk sind gängige Materialien für den Einsatz in Labor und Medizin, da sie sehr vielseitig sind. [Adaptiert von W.N. Shaw und Co.¹²]

gereinigt und überprüft werden, um sicherzustellen, dass potenziell schädliche Rückstände gründlich entfernt und nicht in irgendeiner Weise absorbiert wurden. Werden solche Rückstände nicht entfernt, können sie die Leistung von Bauteilen und Endprodukten beeinträchtigen.

Additive Fertigung. Die oft als „dreidimensionaler Druck“ (3D-Druck) bezeichnete additive Fertigung hat sich in der

Medizinprodukteindustrie rasch durchgesetzt und ermöglicht den Herstellern, neuartige Produkte mit einzigartiger Zusammensetzung, Struktur und Anpassbarkeit herzustellen. Die Herstellungsverfahren für 3D-gedruckte Komponenten und fertige Medizinprodukte stellen besondere Herausforderungen an die Einhaltung der gesetzlichen Vorschriften. Derzeit wenden akademische Forscher und Herstellerkonsortien auf der ganzen Welt eine Vielzahl unterschiedlicher Verfahren an, wenn sie 3D-gedruckte Produkte für medizinische Anwendungen entwickeln.

Die FDA hat vor kurzem einen Leitfaden zu technischen Erwägungen für additiv gefertigte Medizinprodukte veröffentlicht.¹⁰ Neben der Forderung nach Materialkontrollen – einschließlich Kontrollen der chemischen, mechanischen und biokompatiblen Eigenschaften von Ausgangsmaterialien – werden in dem Leitfaden mehrere wichtige Fragen erörtert, die beim Einsatz 3D-Druck zur Herstellung von Medizinprodukten auftreten. Um sicherzustellen, dass 3D-Druckerzeugnisse mit Teilen vergleichbar sind, die mit herkömmlichen Formgebungsverfahren hergestellt wurden, müssen 3D-druckbare Substrate die genehmigte Stöchiometrie des Produkts einhalten, d. h. das Verhältnis der für die Herstellung des druckbaren Polymers verwendeten Rohmaterialien. Sowohl die Ausgangsmaterialien als auch die Zusatzstoffe müssen alle Kriterien erfüllen, die notwendig sind, um den 3D-gedruckten Artikel als für medizinische Anwendungen geeignet zu qualifizieren. Und das fertige Produkt muss alle behördlichen Anforderungen und die geltenden Normen für Qualitätssysteme erfüllen.

Ergebnisse der Konferenz. Die Teilnehmer der Konferenz von 2019 kamen zu dem Schluss, dass sich ihre Initiative auf die Definition der grundlegenden Kriterien für medical-grade Materialien, für standardisierte Materialien, für pharmazeutische Verpackungen und für Materialien mit Hautkontakt konzentrieren sollte. Nichtmedizinische Materialien und Materialien in Implantatqualität wurden ausdrücklich aus dem Anwendungsbereich der Initiative ausgeschlossen.

Die Konferenzteilnehmer stimmten ferner darin überein, dass ihre Initiative zur Definition medizinischer und verwandter Materialqualitäten auf die meisten der üblichen medizinischen Anwendungen abzielen sollte, einschließlich der folgenden.

- Systeme zur Verabreichung von Medikamenten
- Bildgebende Systeme (z. B. CT-, MRI-, PET- und Röntgen-Scanner)



- In-vitro-Diagnostik und zugehörige Instrumente
- Medizinische Geräte/Produkte
- Pharmazeutische Verpackungen
- Instrumente und Konsolen für die robotergestützte Chirurgie

Um die Ergebnisse der Konferenz zu vermitteln, empfahlen die Teilnehmer die Erstellung eines oder mehrerer Whitepapers, in denen die folgenden Elemente beschrieben werden, die in die Definition medizinischer und verwandter Materialqualitäten aufgenommen werden sollten.

- Inhaltsstoffe (z. B. Farbstoffe, Pigmente, Polymere, Lösungsmittel)
- Herstellungsverfahren
- Qualitätssicherung
- Einhaltung gesetzlicher Vorschriften
- Versand und Logistik
- Kundenerwartungen

Die ersten Arbeitsgruppen der Konferenz von 2019 konzentrierten sich auf die ersten drei dieser Elemente. Die Kriterien für die Einhaltung gesetzlicher Vorschriften, Versand und Logistik sowie die Erwartungen der Kunden sollen auf einer späteren Konferenz behandelt werden. Zum Abschluss der Konferenz verabschiedeten die Arbeitsgruppen eine umfassende Liste von Kriterien, die im Rahmen der Definition von medical-grade Materialien zu bewerten sind. Mit Änderungen wo nötig wurde bestimmt, dass diese Liste als Grundlage für die Ausarbeitung von Kriterien verwendet werden kann, die für jeden von den Konferenzteilnehmern angenommenen Fokusbereiche gelten.

In den folgenden Abschnitten wird die von den ersten Arbeitsgruppen der Konferenz zusammengestellte Liste der Kriterien vorgestellt, die für die Inhaltsstoffe, die Herstellung und die Qualitätssicherung von medizinischen und verwandten Werkstoffen berücksichtigt werden sollten.

VORGESCHLAGENE KRITERIEN FÜR MEDICAL-GRADE MATERIALIEN UND STANDARDISIERTE MATERIALIEN

Den Empfehlungen der NAMGMC-Konferenz 2019 folgend enthalten die nachstehenden Listen die Kriterien, die für die Inhaltsstoffe, die Herstellung und die Qualitätssicherung von medical-grade und standardisierten Material berücksichtigt werden sollten. Die Kriterien für diese beiden Qualitäten sind ähnlich, aber die mit einem Sternchen (*) gekennzeichneten Punkte sind für standardisierte Materialien nicht erforderlich.

Inhaltsstoffe

- a. Der Lieferant muss Richtlinien für medical-grade Materialien erstellen und herausgeben.
- b. Der Lieferant muss Richtlinien für die Haltbarkeit von medical-grade Material festlegen und herausgeben.
- c. Polymer- und Farbstoffformeln, die frei von tierischen Bestandteilen (ADC) sind.
- d. Die Rezeptur sollte keine Stoffe enthalten, die als krebserregend, erbgutverändernd oder reproduktionstoxisch gelten (CMR 1A- und 1B-Stoffe) sowie keine endokrin wirksamen Chemikalien (endocrine-disrupting chemicals, EDCs).

- e. Die Formel sollte frei von chemischen Schwermetallen sein.
- f. Polymer- und Farbstoffformeln, die frei von Latex sind.
- g. Definieren Sie Spezifikationen und Bereiche für die folgenden Eigenschaften; die medizinische Qualität ist in der Regel enger als die industrielle Qualität:
 - Schwarze Flecken
 - Klarheit
 - Anpassungsmöglichkeiten
 - Kontrolle der Granulatgröße
 - Viskosität
 - Gelb-Index
- h. Der Lieferant führt analytische Tests zur Reinheitskontrolle jeder Charge oder Liefereinheit durch.
- i. Der Lieferant muss ein erweitertes Prüf- oder Analysezertifikat (COA) anbieten.
- j. *Der Lieferant muss das Polymer in der FDA Master Access File (MAF) oder Drug Master File (DMF) registrieren und ein Schreiben vorlegen, in dem er die Verwendung genehmigt wird und Unterstützung für Produkteinreichungen gewährleistet wird.
- k. Die Biokompatibilität muss nachgewiesen werden durch Tests gemäß ISO 10993 (Abschnitte 5, 10, 11 erforderlich; andere Abschnitte nach Bedarf) oder USP Klasse VI.
- l. —
- m. *Polymere und Zusatzstoffe (z. B. Füllstoffe, Pigmente) müssen den Anforderungen der FDA und der EU entsprechen. Polymers and additives (eg, fillers, pigments) must comply with FDA and EU requirements.
- n. Polymere und Zusatzstoffe (z. B. Füllstoffe, Pigmente) müssen der EU-Verordnung REACH und der RoHS-Richtlinie entsprechen.
- o. Das Änderungsmanagement der Lieferanten muss den aktuellen guten Herstellungspraktiken (current good manufacturing practices, cGMPs) entsprechen.
- p. Der Lieferant muss Basismaterialien aus einer Hand anbieten; jede Substitution muss dem Kunden mitgeteilt werden.
- q. Der Lieferant muss Additive und Farbstoffe aus einer Hand anbieten; jede Substitution muss dem Kunden mitgeteilt werden.
- r. Der Lieferant muss eine langfristige Liefersicherheit ohne Änderung der Rezeptur/Formel anbieten (formulation lock).
- s. Der Lieferantenvertrag muss eine vereinbarte Frist für die Vorankündigung von Rezepturänderungen enthalten (z. B. 2 Jahre).

Herstellungsprozesse

- a. Der Lieferant muss die Prozessvalidierung durchführen und die Dokumentation auf dem richtigen Niveau (1 – 4) vorlegen.
- b. Der Lieferant muss die Fertigung an einem einzigen Standort anbieten (location lock); vorherige Benachrichtigung über Änderungen (Notification of Change, NOC) erforderlich.
- c. Der Lieferant muss die FDA-Anforderungen erfüllen.
- d. Der Lieferant muss ein Qualitätsmanagementsystem (QMS) unterhalten; eine klare Änderungsmitteilung (NOC) ist erforderlich.



- e. Falls zutreffend, sollte der Lieferant die Anforderungen von 21 CFR Ch. 1, Sub. C, Teil 211, aktuelle gute Herstellungspraktiken, auf Niveau 1 und 2 (Qualitätshandbuch, Unternehmensrichtlinien) erfüllen.
- f. Lieferanten, deren Qualitätssysteme nach ISO 13485 zertifiziert sind, sollten bevorzugt werden; die Zertifizierung nach ISO 9001 ist die Mindestanforderung an ein Qualitätssystem.
- g. Der Lieferant sollte die Anforderungen für die folgenden zusätzlichen Herstellungskriterien berücksichtigen:
 - AS 9100-Zertifizierung AS 9100 certification
 - Rückverfolgbarkeit von Chargen oder Losn
 - Reinraum-Validierung
 - Validierung der Maschinenparameter
 - Nachschleifkontrolle
 - Kontrolle und Rückverfolgbarkeit
 - Routinemäßige Audits
 - Routinemäßige Inspektionen im Gesundheitswesen
 - Schraubenreinigung

Qualitätssicherung

- a. Der Lieferant stellt Analysezertifikate (Certificates of Testing, COAs) für Prüfungen aus, die nach anerkannten Prüfverfahren (z. B. ASTM, EUP, ISO, USP) durchgeführt wurden.
- b. Auf Anfrage stellt der Lieferant ein Unterstützungsschreiben für die Einhaltung von Vorschriften für ein Material aus, einschließlich freiwilliger EU-Konformitätserklärungen.
- c. Auf Anfrage legt der Lieferant die in den Polymeren enthaltenen Zusatzstoffe und chemischen Rückstände offen.
- d. *Der Lieferant muss Produktdesignmethoden anwenden, die mit der EU-Verordnung über Medizinprodukte (Medical Device Regulation, MDR) konform sind.

VORGESCHLAGENE KRITERIEN FÜR MATERIALIEN FÜR PHARMAZEUTISCHE VERPACKUNGEN

Materialien, die die Anforderungen für pharmazeutische Verpackungen erfüllen, sind etwas ganz Besonderes. Sie werden häufig für die Verpackung einer breiten Palette medizinischer Produkte verwendet, vom Zubehör für die Roboterchirurgie bis hin zu Thermometern für den Hausgebrauch. Sie müssen aber auch höhere Anforderungen an die Biokompatibilität erfüllen, da sie für die Verpackung von Medikamenten in vielen Formaten verwendet werden, bei denen auslaugfähige und extrahierbare Weichmacher

schädlich sein könnten. In der Regel werden sie gemäß den Anforderungen der USP-Klasse VI geprüft, doch werden sie bei Bedarf häufig durch zusätzliche Tests ergänzt. Die nachstehenden Listen enthalten die Kriterien, die bei den Inhaltsstoffen, der Herstellung und der Qualitätssicherung von pharmazeutischen Verpackungsmaterialien berücksichtigt werden sollten.

Inhaltsstoffe

- a. Der Lieferant muss Richtlinien für pharmazeutische Verpackungsmaterialien aufstellen und herausgeben.
- b. Der Lieferant muss Richtlinien für die Haltbarkeit von Materialien für pharmazeutische Verpackungen aufstellen und herausgeben.
- c. Polymer- und Farbstoffformeln, die frei von tierischen Bestandteilen (ADC) sind.
- d. —
- e. Formel frei von chemischen Schwermetallen.
- f. Latexfreie Polymer- und Farbstoffformeln.
- g. —
- h. Der Lieferant führt je nach Bedarf analytische Tests zur Reinheitskontrolle jeder Charge oder Liefereinheit durch.
- i. Der Lieferant muss ein erweitertes Prüf- oder Analysezertifikat (COA) anbieten.
- j. Der Lieferant muss das Polymer in der Master Access File (MAF) oder der Drug Master File (DMF) der FDA registrieren und ein Schreiben vorlegen, in dem die Verwendung genehmigt wird und Unterstützung für Produkteinreichungen gewährleistet wird.
- k. Biokompatibilität muss durch Tests gemäß ISO 10993 (Abschnitte 5, 10, 11 erforderlich; andere Abschnitte nach Bedarf) oder USP Klasse VI nachgewiesen werden.
- l. Materialien für pharmazeutische Verpackungen müssen den USP-Normen 661.1 und 661.2 entsprechen.
- m. Polymere und Zusatzstoffe (z. B. Füllstoffe, Pigmente) müssen den FDA- und EU-Anforderungen entsprechen.
- n. Polymere und Zusatzstoffe (z. B. Füllstoffe, Pigmente) müssen der EU-Verordnung REACH und der RoHS-Richtlinie entsprechen.
- o. Das Änderungsmanagement des Lieferanten muss den aktuellen guten Herstellungspraktiken (cGMPs) entsprechen.
- p. Der Lieferant muss Basismaterialien aus einer Hand anbieten; jede Substitution muss dem Kunden mitgeteilt werden.
- q. Der Lieferant muss Additive und Farbstoffe aus einer Hand anbieten; jede Substitution muss dem Kunden mitgeteilt werden.

- r. Der Lieferant muss eine langfristige Liefersicherheit ohne Änderung der Rezeptur/Formel anbieten (formulation lock).
- s. Der Lieferantenvertrag muss eine vereinbarte Frist für die Vorankündigung von Rezepturänderungen enthalten (z. B. 2 Jahre).

Herstellungsprozesse

- a. Der Lieferant muss die Prozessvalidierung durchführen und die Dokumentation auf dem richtigen Niveau (1 – 4) vorlegen.
- b. Der Lieferant muss die Fertigung an einem einzigen Standort anbieten (location lock); vorherige Benachrichtigung über Änderungen (Notification of Change, NOC) erforderlich.
- c. Der Lieferant muss die FDA-Anforderungen erfüllen.
- d. Der Lieferant muss ein Qualitätsmanagementsystem (QMS) unterhalten; eine klare Änderungsmitteilung (NOC) ist erforderlich.
- e. Falls zutreffend, sollte der Lieferant die Anforderungen von 21 CFR Ch. 1, Sub. C, Teil 211, aktuelle gute Herstellungspraktiken, auf Niveau 1 und 2 (Qualitätshandbuch, Unternehmensrichtlinien) erfüllen.
- f. Lieferanten, deren Qualitätssysteme nach ISO 13485 zertifiziert sind, sollten bevorzugt werden; die Zertifizierung nach ISO 9001 ist die Mindestanforderung an ein Qualitätssystem.
- g. Der Lieferant sollte die Anforderungen für die folgenden zusätzlichen Herstellungskriterien berücksichtigen:
 - AS 9100-Zertifizierung
 - Rückverfolgbarkeit von Chargen oder Losen
 - Reinraum-Validierung
 - Validierung der Maschinenparameter
 - Nachschleifkontrolle
 - Kontrolle und Rückverfolgbarkeit
 - Routinemäßige Audits
 - Routinemäßige Inspektionen im Gesundheitswesen
 - Schraubenreinigung

Qualitätssicherung

- a. Der Lieferant stellt Analysezertifikate (Certificates of Testing, COAs) für Prüfungen aus, die nach anerkannten Prüfverfahren (z. B. ASTM, EUP, ISO, USP) durchgeführt wurden.
- b. Auf Anfrage stellt der Lieferant ein Unterstützungsschreiben für die Einhaltung von Vorschriften für ein Material aus, einschließlich freiwilliger EU-Konformitätserklärungen.
- c. Auf Anfrage legt der Lieferant die in den Polymeren enthaltenen Zusatzstoffe und chemischen Rückstände offen.
- d. *Der Lieferant muss Produktdesignmethoden anwenden, die mit der EU-Verordnung über Medizinprodukte (Medical Device Regulation, MDR) konform sind.

VORGESCHLAGENE KRITERIEN FÜR HAUT-KOMPATIBLE MATERIALIEN

Haut-kompatible Materialien werden häufig in medizinischen Geräten verwendet, deren ordnungsgemäße Funktion einen direkten Patientenkontakt erfordert, wie z. B. CPAP-Geräte (Continuous Positive Airway Pressure), kontinuierliche Glukosemessgeräte, Infusionspumpen, Sauerstoffgeräte und tragbare Geräte. In



vielen Fällen handelt es sich bei haut-kompatiblen Materialien um dieselben wie bei Materialien für den industriellen Einsatz, mit dem Unterschied, dass haut-kompatible Materialien die einschlägigen Biokompatibilitätsanforderungen der ISO 10993 erfüllen. Im Folgenden sind die vorgeschlagenen Kriterien für Inhaltsstoffe, Herstellung und Qualitätssicherung von haut-kompatiblen Materialien aufgeführt.

Inhaltsstoffe

- a. —
- b. Der Lieferant muss eine Richtlinie zur Haltbarkeit von Materialien in Hautkontaktqualität erstellen und herausgeben.
- c. Keine Beschränkung für aus Tieren gewonnene Bestandteile (ADCs).
- d. —
- e. Rezeptur frei von chemischen Schwermetallen.
- f. Latexfreie Polymer- und Farbstoffformeln.
- g. Definieren Sie Spezifikationen und Bereiche für die folgenden Eigenschaften; die Hautkontaktqualität ist in der Regel mit der Industriequalität vergleichbar:
 - Schwarze Flecken
 - Klarheit
 - Anpassungsmöglichkeiten
 - Kontrolle der Granulatgröße
 - Viskosität
 - Geld-Index
- h. Der Lieferant führt je nach Bedarf analytische Tests zur Reinheitskontrolle jeder Charge oder Liefereinheit durch.
- i. Der Lieferant muss ein Standard-Analysezertifikat (COA) anbieten.
- j. Der Lieferant ist nicht verpflichtet, das Polymer in der FDA Master Access File (MAF) oder Drug Master File (DMF) zu registrieren.
- k. Die Biokompatibilität muss nachgewiesen werden durch Tests gemäß ISO 10993 (Abschnitte 5, 10, 11 erforderlich; andere Abschnitte nach Bedarf) oder USP Klasse VI.
- l. —
- m. Polymere und Zusatzstoffe (z. B. Füllstoffe, Pigmente) müssen den Anforderungen der FDA und der EU entsprechen.
- n. Polymere und Zusatzstoffe (z. B. Füllstoffe, Pigmente) müssen der EU-Verordnung REACH und der RoHS-Richtlinie entsprechen.
- o. Das Änderungsmanagement der Lieferanten muss die aktuellen guten Herstellungspraktiken (current good manufacturing practices, cGMPs) einhalten.
- p. Der Lieferant kann die Quelle der Ausgangsmaterialien ändern, wenn das neue Material die Anforderungen an die Biokompatibilität erfüllt und die Änderung die Produktleistung nicht beeinträchtigt.
- q. —
- r. Der Lieferant muss keine langfristige Liefersicherheit ohne Änderung der Rezeptur/Formel anbieten (formulation lock).
- s. Der Lieferantenvertrag muss keine vereinbarte Frist für die Vorankündigung von Rezepturänderungen enthalten.

Herstellungsprozesse

- a. Der Lieferant muss die Prozessvalidierung durchführen und die Dokumentation auf dem richtigen Niveau (1 – 4) vorlegen.
- b. Der Lieferant muss eine vorherige Benachrichtigung über Standortänderung (Notification of Change, NOC) nur dann vornehmen, wenn diese die Produktleistung beeinträchtigt.
- c. Der Lieferant muss die FDA-Anforderungen erfüllen.
- d. Der Lieferant muss ein Qualitätsmanagementsystem (QMS) unterhalten; eine Änderungsmitteilung (NOC) ist nur dann erforderlich, wenn die Änderung die Produktleistung beeinträchtigt.
- e. Falls zutreffend, sollte der Lieferant die Anforderungen von 21 CFR Ch. 1, Sub. C, Teil 211, aktuelle gute Herstellungspraktiken, auf Niveau 1 und 2 (Qualitätshandbuch, Unternehmensrichtlinien) erfüllen.
- f. Lieferanten müssen in Übereinstimmung mit den aktuellen guten Herstellungspraktiken (cGMP) der FDA produzieren; eine Zertifizierung nach ISO 13485 ist nicht erforderlich.
- g. —

Qualitätssicherung

- a. Der Lieferant stellt Analysezertifikate (Certificates of Testing, COAs) für Prüfungen aus, die nach anerkannten Prüfverfahren (z. B. ASTM, EUP, ISO, USP) durchgeführt wurden.
- b. Auf Anfrage stellt der Lieferant ein Unterstützungsschreiben für die Einhaltung von Vorschriften für ein Material aus, einschließlich freiwilliger EU-Konformitätserklärungen.
- c. Auf Anfrage legt der Lieferant die in den Polymeren enthaltenen Zusatzstoffe und chemischen Rückstände offen.
- d. Der Lieferant muss Produktdesignmethoden anwenden, die mit der EU-Verordnung über Medizinprodukte (Medical Device Regulation, MDR) konform sind. MDR-Anforderungen gelten für Produkte mit Patientenkontakt.

FAZIT

Überall auf der Welt wächst die Besorgnis der Öffentlichkeit über die Verwendung von Kunststoffen. Die Menschen wollen immer genauer wissen, welchen potenziell schädlichen chemischen Stoffen sie ausgesetzt sind oder mit ihnen in Kontakt kommen. Besonders besorgniserregend sind Produkte, die aus BPA-haltigen Kunststoffen hergestellt werden, und Produkte, die recycelte Kunststoffe enthalten, aber es gibt noch viele andere Inhaltsstoffe, die ebenfalls eine gewisse Aufmerksamkeit verdienen.

Kunststoffe, die in medizinischen Produkten verwendet werden, waren lange Zeit von den für andere Branchen geltenden Vorschriften ausgenommen, aber das ist nicht mehr der Fall. Kunststoffe, die in medizinischen Produkten und pharmazeutischen Verpackungen verwendet werden, unterliegen heute einer viel strengeren Überprüfung als je zuvor.

Mit der Verabschiedung der EU-Abfallrahmenrichtlinie versucht die Europäische Union, das Problem des Plastikmülls in

den Griff zu bekommen.¹ Im Rahmen dieser Richtlinie wird die Entwicklung einer zentralen öffentlichen Datenbank für bedenkliche Stoffe in Produkten (SCIP) eine Grundlage für die Transparenz von Produktinhaltsstoffen schaffen.² Die Verfügbarkeit solcher Informationen kann dazu beitragen, die gesetzlichen Anforderungen weltweit zu beeinflussen. Bei der Entwicklung von Medizinprodukten können detaillierte Informationen über Produktinhaltsstoffe dazu beitragen, Biokompatibilitätsrisiken für Patienten und Ärzte/Kliniker zu verringern.

REFERENZEN

1. Directive 2008/98/EC of the European Parliament and of the Council of 19 November 2008 on Waste and Repealing Certain Directives (text with EEA relevance). Erhältlich unter: <http://data.europa.eu/eli/dir/2008/98/oj>.
2. SCIP [online]. Helsinki: European Chemicals Agency, 2019; erhältlich unter: <https://echa.europa.eu/scip>.
3. 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.
4. Everything You Need to Know about Medical-Grade Materials [online]. Lancaster, NY: Apple Rubber, 2018; erhältlich unter: www.applerubber.com/blog/everything-you-need-to-know-about-medical-grade-materials.
5. USP Reference Standards [online]. North Bethesda, MD: United States Pharmacopeial Convention, 2019; erhältlich unter: www.usp.org/reference-standards.
6. Trail J. What Makes a Material Medical Grade? [online]. Lee, MA: Boyd Technologies, 2018; erhältlich unter: <https://boydbiomedical.com/articles/what-makes-a-material-medical-grade>.
7. Bastiansen S. "Defining the Standard for Medical-Grade Polymers." *Medical Plastics News* [online], 11 July 2018; erhältlich unter: www.medicalplasticsnews.com/news/opinion/what-is-a-medical-grade-polymer.
8. Medical Grade Plastics (draft standard). Berlin: Verein Deutscher Ingenieure, 2019; erhältlich unter www.document-center.com/standards/show/VDI-2017.
9. Anim J, Torain S. Medical-Grade Resin Mini-Conference & Material Fair Summary. Cincinnati: Ethicon, 2019; erhältlich unter: https://namgmc.org/wp-content/uploads/2023/10/NAMGMC-2019-15-AnimJ-TorainS_Medical-Grade-Resin-Mini-Conference-Material-Fair-Summary.pdf.
10. *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.
11. Please Release Me: Biocompatible Agent for Molded Silicone. *Medical Plastics News* [online], 30 April 2015; erhältlich unter: www.medicalplasticsnews.com/news/release-biocompatible-agent-moulded-silicone.
12. Mold Release Agents for the Medical Industry [online]. Pacific, MO: W.N. Shaw and Co., 2019; erhältlich unter: <https://wnshaw.com/industries-served/medical>.

Ethicon bedankt sich bei den folgenden Partner-Firmen für ihre wertvollen Beiträge:

