

Richtlinie für die Klassifikation von “medical-grade” Polymeren, die bei nicht-implantierbaren Anwendungen zum Einsatz kommen

Der nächste Schritt in Richtung einer internationalen Norm beginnt mit diesem Rückblick auf vorherige Veröffentlichungen, um zu definieren, was ein „medical-grade“ Material ausmacht

Medical-Grade Materials Consortium (MGMC)

Dieses Dokument folgt den jüngsten Veröffentlichungen des Vereins Deutscher Ingenieure VDI (Association of German Engineers) und dem „North America Medical-Grade Materials Consortium (MGMC)“. Das Ziel dieser Veröffentlichungen war die Entwicklung einer konsolidierten Richtlinie, um zu definieren, was ein „medical-grade“ Material ausmacht.¹⁻³

VDI-Richtlinien legen Wert auf Einhaltung eines europäischen Regulierungssystems, wohingegen MGMCs Ansatz sich eher an den Anforderungen der U.S. Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde (U.S. Food and Drug Administration FDA) orientiert. Wo diese Unterschiede im Ansatz in entsprechende Unterschiede für Empfehlungen oder Anforderungen resultieren, kann es schwierig sein, volle Harmonisierung zu erreichen.

Der Zweck dieses Dokuments ist, einen vorläufigen Rückblick der drei vorherigen Veröffentlichungen zu formulieren und ein konsolidiertes Dokument mit eingearbeiteten regionalen Unterschieden zu schaffen, das als eine lockere Richtlinie zur sofortigen Übernahme dient und Materiallieferanten erlaubt, Geschäfte zu tätigen entsprechend Genehmigungen in anderen regionalen Märkten (Abb. 1).

BEGRIFFE UND DEFINITIONEN

Die VDI-Richtlinien bieten Begriffe und Definitionen, um regionalen Anwendern bei der Interpretation und Umsetzung der Empfehlungen dieses Dokuments zu helfen.⁴ Die Auswahl der Begriffe und Definitionen ist für den europäischen Markt bestimmt mit Zitaten zu europäischen Richtlinien und internationalen Normen. Viele der



Abb. 1. Dem Beispiel des VDI und des MGMC folgend dient dieses Dokument als eine lockere Richtlinie, die Materiallieferanten erlaubt, Geschäfte in vielen regionalen Märkten zu tätigen. Bild mit freundlicher Genehmigung von Dreamstime (ID 35363447) © Xxlphoto.

Definitionen sind begleitet von Bemerkungen, die beim Interpretieren oder Erklären ihrer praktischen Anwendung helfen. Die Liste der Begriffe ist unterteilt in drei Gruppen: allgemeine Information, Materialien und Beteiligte (Tabelle I).

Laut VDI ist die Partei, die ein Medizingerät vertreibt, verantwortlich für die Einhaltung der relevanten regulatorischen Bestimmungen.⁵ Diese Aussage macht Sinn, weil die Definitionen des VDI die Begriffe „Hersteller“ und „Händler“ gleichbehandelt, was in der Europäischen Union die Norm ist. In den USA sind Händler jedoch oft separate Unternehmenseinheiten, die nicht im Entwurf, der Herstellung, Verpackung oder Etikettierung bestimmter Produkte involviert sind; sie sind einzig dafür verantwortlich, Produktbestellungen zu erfüllen, indem sie deren Verteilung nach Erfordernissen organisieren. Die FDA definiert die Begriffe „Hersteller“ (zweimal) und „Händler“ wie folgt:

Hersteller bedeutet jede Person, die ein Fertigprodukt entwirft, erzeugt, herstellt, zusammenstellt oder verarbeitet. Hersteller umfasst – aber ist nicht beschränkt auf – diejenigen, die Aufgaben der Dienstleistungen Sterilisation, Installation, Umetikettierung, Aufbereitung, Umpacken oder Spezifikationsentwicklung ausführen; und Erstvertriebshändler ausländischer Unternehmen, die diese Aufgaben ausführen.⁶

Hersteller bedeutet jede Person, die ein Produkt herstellt, vorbereitet, propagiert, verbindet, zusammenstellt oder ein Produkt durch chemische, physikalische, biologische oder andere Prozesse bearbeitet. Der Begriff beinhaltet jede Person, die entweder:

- (1) umpackt oder anderweitig Behälter, Hülle oder Etikett eines Produkts verändert, um die Produktdistribution vom ursprünglichen Herstellungsort zu fördern;
- (2) Spezifikationen festlegt für Produkte, die von einer zweiten Partei hergestellt wurden für den anschließenden Vertrieb durch die Person, die die Spezifikationen festgelegt hat;
- (3) Komponenten oder Zubehörteile herstellt, die einsatzbereite Produkte sind und für den kommerziellen Vertrieb sowie zur Verwendung wie sie sind („as is“) bestimmt sind, oder sie werden durch einen zugelassenen Arzt oder eine andere qualifizierte Person bearbeitet, um die Bedürfnisse eines bestimmten Patienten zu erfüllen; oder
- (4) die U.S.-Vertretung eines ausländischen Herstellers ist.⁷

Händler bedeutet jede Person (außer dem Hersteller oder Importeur), die die Vermarktung eines Produkts von der ursprünglichen Produktionsstätte zu der Person unterstützt, die die Auslieferung oder den Verkauf zum endgültigen Verbraucher

durchführt, die aber nicht umpackt oder in sonstiger Weise den Behälter, die Hülle oder das Etikett des Produkts oder der Produktverpackung verändert. Wenn man umpackt oder auf sonstige Weise den Behälter, die Hülle oder das Etikett verändert, ist man ein Hersteller laut Definition in diesem Absatz.⁸

Die Begriffe „Kunde“, „Endkunde/Anwender“ und „Lieferant“ – die alle in den VDI-Richtlinien definiert sind – haben kein definiertes Pendant im U.S. Bundesgesetz für Lebensmittel, Arzneimittel und Kosmetika.

GESETZLICHE VORSCHRIFTEN

Hersteller von Medizinprodukten unterliegen Regierungsrichtlinien und anderen Vorschriften, die fast jeden Aspekt ihrer Geschäftstätigkeit beeinflussen. Firmen, die Rohmaterialien 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 regelmäßige Berichterstattung und Lieferantenaudits stellen. Medtech-Hersteller erwarten in der Regel, dass ihre Zulieferer bei Bedarf Prüfdaten und andere Daten zur Verfügung stellen, um Zulassungsanträge in den U.S.A. und auf der ganzen Welt zu unterstützen (Abb. 2).

Die Festlegung eines einheitlichen Kriterienkatalogs für die Definition der „medical-grade“ Materialien ist ein wichtiger Schritt, um Herstellern und Aufsichtsbehörden dabei zu helfen, dass die bei der Herstellung von Medizinprodukten verwendeten Materialien ihren geforderten Spezifikationen entsprechen. Hersteller dürfen Abschnitte aus diesem Dokument als einen Leitfaden für die Auswahl und Verwendung von geeigneten Materialien auf der ganzen Welt übernehmen.

Die Diskussion des VDI über gesetzliche Bestimmungen für „medical-grade“ Kunststoffe (MGK, Medical-grade Plastics MGP) ist verankert in EU-Praktiken, die die Verwendung von freiwilligen Normen und Konformitätsbewertungen beinhalten. Dieser Ansatz kann bei anderen, nicht-EU Zulassungsbehörden anders sein.



Abb. 2. Medtech-Hersteller erwarten, dass ihre Lieferanten gegebenenfalls Test- und andere Daten zur Verfügung stellen, um Einreichungen bei Behörden zu unterstützen. Bild mit freundlicher Genehmigung von Dreamstime (ID 321278153) © Yuri Arcurs.

Allgemeine Information

Kombinationsprodukt	Pharma-Verpackung
In-vitro-Diagnostik (IVD)	Primärverpackung
Medizinprodukt	Qualitätssicherungsvereinbarung

Materialien

Mischung (Polymermischung)	Polymer
Compound/Verbundstoff (Compoundierung)	Rohmaterial
Elastomer	Thermoplast
Makromolekül	Thermoplastisches Elastomer (TPE)
Masterbatch	Duroplast/Thermoset (Duromer, Duroplast)
Kunststoff/Plastik	

Beteiligte

Kunde	Hersteller (Händler)
Konvertierer	Lieferant
Endverbraucher (Konsument)	

Tabelle I. Liste der in den VDI-Richtlinien definierten Begriffe.⁴

Die Richtlinien des VDI führen eine breite Palette von gesetzlichen Quellen an, die sich auf die Herstellung medizinischer Produkte und In-vitro-Diagnostik (IVD) beziehen und allgemeine Informationen zur Einhaltung gesetzlicher Vorschriften im Kontext der Europäischen Union enthalten.⁹ Der VDI spezifiziert, dass „Medizinprodukte einschließlich IVD und primärer Pharma-Packmittel... vom Hersteller bewertet werden müssen in Bezug auf Konformität für die dedizierte Anwendung.“¹⁰ Hersteller-Tests, die der VDI empfiehlt – und die in der gesamten EU und anderen regionalen Märkten zur Anwendung kommen – beinhalten die folgenden Punkte:

- Biokompatibilitätstests „gemäß den relevanten Abschnitten in der DIN EN ISO 10993 Normenreihe oder USP 87/88 (USP Plastics Class VI).“
- Tests im Zusammenhang mit chemischen Anforderungen „wie z. B. zulässige Grenzwerte für Metallionen, die in der entsprechenden Produktnorm festgelegt sind.“
- Tests im Zusammenhang mit der Forderung nach Sterilisation des Produkts (beispielsweise Strahlenresistenz, Ethylenoxid oder Dampfsterilisation).
- Physikalische und technische Tests, die sich aus Kundenanforderungen ergeben oder durch die entsprechende Produktnorm vorgeschrieben sind.
- Tests zum Extraktions- und Migrationsverhalten von Kunststoffen in pharmazeutischen Packmitteln gemäß der „Guideline on Plastic Immediate Packaging Materials“ („Richtlinie zu Primär-Verpackungsmaterialien aus Kunststoff“), die von der Europäischen Arzneimittelagentur herausgegeben wurde.
- Tests, die gemäß Vorgaben der Europäischen Arzneibuchs (Pharmacopoeia) oder U.S. Arzneibuchs (Pharmacopoeia) durchgeführt werden.
- Konformitätsbewertungen für Materialien, die mit Lebensmitteln in Kontakt kommen.

Der VDI empfiehlt auch die Erstellung und Nutzung eines Arzneimittel-Master-Files (Drug Master File DMF), welches „eine Sammlung von Informationen zu Rezeptur, Eigenschaften und Struktur, Herstellung, Lieferanten und Qualitätskontrolle ist.“¹¹

Diese Master-Data-Sammlung wird vom Hersteller des MGK zusammengestellt und bei den Zulassungsbehörden, genauer gesagt beim FDA für den nordamerikanischen Markt, eingereicht und in regelmäßigen Abständen aktualisiert. Die Behörde verwendet diese zu Zulassungszwecken; sie ist vertraulich und wird nur zwischen dem Hersteller und der Behörde ausgetauscht und darf für Dritte nicht zugänglich sein.¹¹

VDI-Richtlinien enthalten Hinweise zur Konformitätsbewertung von Materialien, die mit Lebensmitteln in Kontakt kommen, welche außerhalb des Zuständigkeitsbereichs des MGMC liegen.

Seinerseits identifiziert das MGMC eine breite Palette von Aufsichtsbehörden und freiwilligen Normungsorganisationen, deren Tätigkeiten direkten Einfluss haben auf die Aufgabe des Definierens, was einen „medical-grade“ Kunststoff ausmacht (Tabelle II).¹² Während viele Vorschriften und Normen breit angewendet werden können, kann es sein, dass andere nur bei bestimmten medizinischen Anwendungen von Bedeutung sind. Die Diskussion des MGMC beschreibt einige der Hauptorganisationen und Normen, die auf die Definition der „medical-grade“ Kunststoffe zutreffen – mit Hinweisen, wie sie in der Praxis zum Einsatz kommen können.¹²

Empfehlungen des MGMC beinhalten eine Option für Materiallieferanten, um Zulassungsinformationen direkt bei verschiedenen Zulassungsbehörden einzureichen, oder um Informationen für eine Ziel-Marktregion über die Organisation des Produktherstellers für regulatorische Angelegenheiten zu unterbreiten.

KONSISTENZ DER REZEPTUREN

Die Richtlinie des VDI beschreibt einen Ansatz, bei dem Lieferanten Materialien bewerten können und Hersteller fertige Produkte bewerten müssen – für die Konformität mit behördlichen Bestimmungen und Kundenanforderungen.¹³ Beispiele für gemeinsame Tests umfassen alle vom VDI empfohlenen Tests für Biokompatibilität sowie alle empfohlenen chemischen, physikalischen und technischen Tests (siehe oben „Gesetzliche Vorschriften“).

Wenn es um Rezeptur-Konsistenz geht, sagt der VDI, dass Rohmaterial-Lieferanten die Konsistenz der primären und sekundären Komponenten ihrer Materialien definieren und bewerten müssen einschließlich Bezugsquellen.¹⁴ Der VDI definiert primäre Komponenten als

Bestandteile, die die Grundmatrix des MGK ausmachen und normalerweise in der Gesamtmatrix mit einem Massenanteil im mehrstelligen Prozentbereich vorhanden sind.¹⁵

Im Gegensatz dazu werden sekundäre Komponenten

für eine Rezepturänderung hinzugefügt, um eine gewünschte Eigenschaft auf gezielte Weise zu justieren. Eine sekundäre Komponente ist normalerweise in der Gesamtrezeptur mit einem Massenanteil im einstelligen Prozentbereich oder weniger vorhanden.¹⁵

Zusätzlich soll der Materiallieferant Charakteristika seiner Materialien dokumentieren und Hersteller über Änderungen informieren.¹⁶ Die

Aerospace Standard (AS) 9100 Zertifizierung nach Luft- und Raumfahrtstandard ASTM International (www.astm.org) Europäische Union (EU)

- EU In-vitro-Diagnostik-Verordnung (IVDR)
- EU-Medizinprodukteverordnung (MDR)
- EU-Verordnung zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung von Chemikalien (REACH)
- EU-Richtlinie zur Beschränkung der Verwendung gefährlicher Stoffe in Elektro- und Elektronikgeräten (RoHS)
- EU-Datenbank für bedenkliche Substanzen in Produkten (SCIP)
- EU-Liste sehr bedenklicher Substanzen (SVHC)
- EU-Abfall-Rahmenrichtlinie (WFD)
- EU-Richtlinie für Abfall von Elektro- und Elektronikgeräten (WEEE)

Internationale Organisation für Normung (www.iso.org)

- ISO 9001
- ISO 10993
- ISO 13485

U.S. Food and Drug Administration (www.fda.gov) Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde

- FDA-Verordnung zum Qualitätsmanagementsystem

U.S. Pharmacopeial Convention (www.usp.org) Arzneibuchübereinkommen

- USP-Klasse VI Zertifizierung
- USP-Testmethoden für Kunststoff-Baustoffe (USP 661.1)
- USP-Testmethoden für Kunststoff-Verpackungssysteme zur pharmazeutischen Verwendung (USP 661.2) ()

Tabelle II. Liste der Agenturen/Behörden, der freiwilligen Normungsorganisationen und der Programme zur Regulierung der Entwicklung, Produktion und Distribution von Medizinprodukten wie vom MGMC beschrieben.¹²

folgenden Elemente sind zu dokumentieren:

- Zusammensetzung der Rezeptur, Auflistung der primären und sekundären Komponenten mit ihren Inhaltsstoffen und Toleranzen.
- Quellen und Spezifikationen für die Komponenten
- Technisches Datenblatt für die Rezeptur und das Prüfzertifikat.
- Beschreibung des Prozesses und der entscheidenden Parameter, um die Produkteigenschaften zu gewährleisten.
- Nennung der Produktionsstätte
- Information über die Testmethoden, die zur Materialcharakterisierung eingesetzt werden.
- Zu Produktionssteuerungen gehörige Daten im Zusammenhang mit Rezepturkonsistenz.
- Bewertung der Rezepturkonsistenz unter Berücksichtigung der Rezeptureigenschaften.

Zur Förderung der obengenannten Empfehlungen definiert MGMC spezifische Inhaltsstoff-Anforderungen, die zutreffen – mit Variationen – auf medical-grade Materialien, auf Pharma-Verpackungsmaterialien und auf hautkompatible Materialien.¹⁷ MGMC führt auch Anforderungen für standardisierte Materialien auf, die leicht

abweichen von den Anforderungen für medical-grade Materialien. Wesentliche von MGMC identifizierte Anforderungen umfassen die folgenden Punkte:

- Materiallieferanten müssen Regeln festlegen und herausgeben zu den Inhaltsstoffen von medical-grade Materialien und Pharma-Verpackungsmaterialien. Es gibt keine entsprechende Anforderung für hautkompatible Materialien.
- Lieferanten von medical-grade Materialien und Pharma-Verpackungsmaterialien müssen Grundmaterialien aus einer Hand anbieten; jede Substitution muss dem Kunden mitgeteilt werden. Lieferanten von hautkompatiblen Materialien können die Bezugsquelle ihrer Basismaterialien ändern, wenn das neue Material die Anforderungen für Biokompatibilität erfüllt und die Änderung nicht die Produktleistung beeinträchtigt.
- Lieferanten von medical-grade Materialien und Pharma-Verpackungsmaterialien müssen Additive und Farbstoffe aus einer Hand anbieten; jede Substitution muss dem Kunden mitgeteilt werden. Es gibt keine entsprechende Anforderung für hautkompatible Materialien.
- Lieferanten von medical-grade Materialien und Verpackungsmaterialien in pharmazeutischer Qualität müssen Polymer- und Farbstoffrezepturen anbieten, die frei von tierischen Bestandteilen (animal-derived components ADCs) sind. Es gibt keine entsprechende Beschränkung auf ADCs für hautkompatible Materialien.
- Lieferanten von medical-grade Materialien, Pharma-Verpackungsmaterialien und hautkompatiblen Materialien müssen latexfreie Polymer- und Farbstoffrezepturen anbieten.
- Lieferanten von medical-grade Materialien sollten Rezepturen vermeiden, die Stoffe, welche als krebserregend, erbgutverändernd oder reproduktionstoxisch gelten (CMR 1A- und 1B-Stoffe) sowie endokrin wirksame Chemikalien (EDCs) enthalten. Es gibt keine entsprechende Beschränkung auf Pharma-Verpackungsmaterialien oder hautkompatible Materialien.
- Lieferanten von medical-grade Materialien, Pharma-Verpackungsmaterialien und hautkompatiblen Materialien müssen Rezepturen anbieten, die frei von chemischen Schwermetallen sind.
- Lieferanten von medical-grade und hautkompatiblen Materialien müssen Spezifikationen und Bereiche definieren für die folgenden Eigenschaften; medical-grade ist normalerweise enger gefasst als industrielle Qualitätseinstufung; hautkompatibel ist in der Regel ähnlich industrieller Qualitätseinstufung. Es gibt keine entsprechende Beschränkung auf Pharma-Verpackungsmaterialien.
 - Schwarze Flecken
 - Klarheit
 - Anpassungsmöglichkeiten
 - Kontrolle der Granulatgröße
 - Viskosität
 - Gelb-Index



Abb. 3. Lieferanten sollten sicherstellen, dass ihre Materialien die nötigen Spezifikationen erfüllen für die Weiterfertigung mit einem Gerät wie diesem Extruder. Bild mit freundlicher Genehmigung von Dreamstime (ID 198034404) © Forance.

- Lieferanten von medical-grade Materialien, Pharma-Verpackungsmaterialien und hautkompatiblen Materialien müssen gegebenenfalls analytische Tests zur Reinheitskontrolle jeder Charge oder Liefereinheit durchführen.
- Biokompatibilität von medical-grade Materialien, Pharma-Verpackungsmaterialien und hautkompatiblen Materialien muss nachgewiesen werden durch Tests gemäß ISO 10993 (Abschnitte 5, 10, 11, 23 erforderlich; andere Abschnitte nach Bedarf) oder USP-Klasse VI.
- Materialien für Pharma-Verpackungen müssen den USP-Normen 661.1 und 661.2 entsprechen. Es gibt keine entsprechende Anforderung für medical-grade und hautkompatible Materialien.
- Polymere und Zusatzstoffe (z. B. Füllstoffe, Pigmente) in medical-grade, hautkompatibler Qualität und Pharma-Verpackungsqualität müssen den FDA- und EU-Anforderungen entsprechen. Es gibt keine entsprechende Anforderung für standardisierte Materialien.
- Polymere und Zusatzstoffe (z. B. Füllstoffe, Pigmente) in medical-grade, hautkompatibler Qualität und Pharma-Verpackungsqualität müssen der EU-Verordnung REACH und der RoHS-Richtlinie entsprechen.

HERSTELLUNGSPROZESSE

In seiner Definition der „medical-grade Kunststoffe“ vermerkt der VDI, dass solche Materialien Mindestanforderungen erfüllen müssen einschließlich „spezifischem Qualitätsmanagement bezüglich Entwicklung, Produktion und Handhabung der MGK.“¹⁸

Zusätzlich umfasst die Diskussion des VDI mehrere Empfehlungen zum Material-Herstellungsprozess mit Hervorhebung der Möglichkeit für Inkonsistenzen, wenn Änderungen bei den Standorten oder Verarbeitungsmethoden durchgeführt werden. Kernpunkte in der VDI-Diskussion beinhalten Folgendes:

- Die Betriebe, die bei der Herstellung der Rezeptur zum Einsatz kommen, müssen im Rahmen der Rezepturkonsistenz klar definiert sein.¹⁹

- Die Verwendung verschiedener Produktionsstätten für die Herstellung der Rezeptur ist nur möglich, wenn dies keine Auswirkung auf die endgültigen Eigenschaften der Rezeptur hat.¹⁹
- Eine Änderung im Herstellungsprozess oder des Rohstofflieferanten kann „zu einer erheblichen Veränderung der Eigenschaften der Polymerrezeptur führen und ist mit einer Änderung der Rezeptur gleichzusetzen.“¹⁹

MGMCs Veröffentlichungen enthalten begrenzte Kommentare, die sich auf die Herstellungsprozesse für medical-grade Materialien konzentrieren. Kernpunkte von MGMCs Veröffentlichungen beinhalten Folgendes:

- Lieferanten von medical-grade Materialien, Pharma-Verpackungsmaterialien und hautkompatiblen Materialien müssen FDA-Anforderungen erfüllen.²⁰
- Lieferanten von medical-grade Materialien, Pharma-Verpackungsmaterialien und hautkompatiblen Materialien müssen Prozessvalidierung durchführen und Dokumentation auf dem richtigen Niveau (1 – 4) vorlegen.²⁰
- Gegebenenfalls sollten Lieferanten von medical-grade Materialien, Pharma-Verpackungsmaterialien und hautkompatiblen Materialien die Anforderungen von 21 CFR Ch. 1, Sub. C, Teil 211, aktuelle gute Herstellungspraktiken, auf Niveau 1 und 2 (Qualitätshandbuch, Unternehmensrichtlinien) erfüllen.²⁰
- Lieferanten von medical-grade Materialien und Pharma-Verpackungsmaterialien sollten Anforderungen für die folgenden Herstellungskriterien berücksichtigen (Abb. 3). Solch eine Empfehlung gilt nicht für Lieferanten von hautkompatiblen Materialien.
 - AS 9100-Zertifizierung
 - Rückverfolgbarkeit von Chargen oder Losn
 - Reinraum-Validierung
 - Validierung der Maschinenparameter
 - Nachschleifkontrolle



Abb. 4. Rohstofflieferanten und ihre Hersteller-Kunden sollten Praktiken anwenden, um medical-grade Kunststoffe vor Kontamination während Transport- und Abfüllprozessen zu schützen. Bild mit freundlicher Genehmigung von Dreamstime (ID 261335522) © Jerd Nakata.

- Kontrolle und Rückverfolgbarkeit
- Routinemäßige Audits
- Routinemäßige Inspektionen im Gesundheitswesen
- Schraubenreinigung²⁰

VERSORGUNGSSICHERHEIT

Die Richtlinien des VDI beinhalten einen eindeutigen Abschnitt, der der Liefersicherheit gewidmet ist.²¹ Kernpunkte in diesem Abschnitt enthalten Folgendes:

- Materiallieferanten sollten einen Plan erstellen, um in Notfällen oder bei ungeplanten Verlusten Materialversorgung zu gewährleisten. Mögliche Maßnahmen könnten den Betrieb einer zusätzlichen Produktionsstätte, das Lagern von Sicherheitsbeständen oder andere Alternativen umfassen.²²
- Materiallieferanten sollten die Haltbarkeit ihres Materials bei der Planerstellung erfassen, um die Materialversorgung in Notfällen oder bei ungeplanten Verlusten zu gewährleisten.²³
- Materiallieferanten müssen Verfügbarkeit ihrer Materialien für eine vereinbarte Frist (normalerweise 2 Jahre) nach einer Änderungsmitteilung garantieren.²¹

Nach Ansicht des MGMC sind die folgenden Anforderungen unabdingbar: Empfehlungen für Mitteilungen an Hersteller-Kunden, Lieferanten-Änderungsmitteilungen, die Handhabung von Aufrufen zur letzten Bestellung und Ausnahmen aufgrund von technischen oder gesetzlichen Einschränkungen. MGMCs Veröffentlichungen bieten die folgenden Einzelheiten:

- Lieferanten von medical-grade Materialien und Pharma-Verpackungsmaterialien müssen langfristige Liefersicherheit ohne Änderung der Rezeptur (Formulation Lock) anbieten. Lieferanten von hautkompatiblen Materialien sind nicht verpflichtet, langfristige Liefersicherheit ohne Rezepturänderung anzubieten.²⁰
- Lieferanten von medical-grade Materialien, Pharma-Verpackungsmaterialien und hautkompatiblen Materialien müssen eine Richtlinie über die Haltbarkeit ihrer Materialien festlegen und herausgeben.²⁴
- Verträge mit Lieferanten von medical-grade Materialien und Pharma-Verpackungsmaterialien müssen eine vereinbarte Frist für Vorankündigungen von Rezeptur-Änderungen (bspw. 2 Jahre) enthalten. Verträge mit Lieferanten von hautkompatiblen Materialien müssen keine vereinbarte Frist für Vorankündigungen einer Rezeptur-Änderung enthalten.²⁰

ÄNDERUNGSMANAGEMENT

In seinem Abschnitt mit der Definition „medical-grade Kunststoffe“ listet der VDI Änderungsmanagement als den ersten von mehreren Bereichen, wo Übereinstimmung mit „spezifischen Mindestanforderungen“ nötig ist, damit ein Material als medical-grade angesehen wird.¹⁸ Die Definition des VDI besagt, dass medical-grade Kunststoffe solchen Anforderungen entsprechen müssen in Bezug auf

strenges Änderungsmanagement hinsichtlich möglicher geplanter Änderungen in den Materialspezifikationen oder der Materialzusammensetzung, der Produktionsstätte sowie der Produktionstechnologie und Änderungen im regulatorischen Status.¹⁸

In seinem Abschnitt über Liefersicherheit sagt der VDI, dass Materiallieferanten Verfügbarkeit ihrer Materialien für eine vereinbarte Frist (normalerweise 2 Jahre) nach einer Änderungsmitteilung garantieren müssen.²¹ Der VDI gibt weitere Informationen über die Änderungsmitteilung als Teil seines Abschnitts über Rezepturkonsistenz und merkt dies an:

- Rohstofflieferanten müssen Herstellern jegliche Rezepturänderungen ihrer Materialien mitteilen, es sei denn, die Änderungen haben keine wahrnehmbaren Auswirkungen.¹⁴
- Eine Änderung im Herstellungsprozess kann „zu einer erheblichen Veränderung der Eigenschaften der Polymerrezeptur führen und ist mit einer Änderung der Rezeptur gleichzusetzen.“¹⁹
- Rohstofflieferanten müssen die Auswirkungen von Änderungen in den Produktionsstätten oder Herstellungsmethoden bewerten und den Hersteller informieren.¹⁹
- Um die Auswirkungen auf ihre Materialien durch Änderungen bei den Bestandteilen oder den Herstellungsprozessen zu bewerten, sollten Rohstofflieferanten Folgendes beachten:
 - Biokompatibilität (Zytotoxizität, extrahierbare und auslaugbare Substanzen)
 - Chemische Eigenschaften (Resistenz, Löslichkeit)
 - Mechanische Eigenschaften (Elastizität, Rigidität, Kriecheneigenschaften, Aufpralleigenschaften)
 - Morphologische Eigenschaften (Struktur und Homogenisierung, Fähigkeit zu kristallisieren, Verzweigungsgrad)
 - Optische Eigenschaften (Transparenz, Farbe)
 - Verarbeitungseigenschaften (Viskosität, Gelierung, Schrumpfung, Granulatform)
 - Thermische Eigenschaften (Wärmeformbeständigkeit)²⁵

Nach den Angaben über Änderungsmanagement in seinen früheren Abschnitten mit den Definitionen für medical-grade Kunststoffe, Liefersicherheit und Rezepturkonsistenz enthalten die Richtlinien des VDI einen weiteren Abschnitt, der komplett dem Änderungsmanagement gewidmet ist.²⁶ Kernpunkte in diesem Abschnitt beinhalten Folgendes:

- Die Materiallieferanten müssen einen Änderungsmanagement-Prozess festlegen innerhalb ihres Qualitätsmanagementsystems.²⁷ Der Prozess muss Änderungen folgendermaßen dokumentieren:
 - Änderungen, die sich auf die Konsistenz der Materialrezeptur, der Materialbestandteile oder des Herstellungsprozesses auswirken
 - Änderungen, die sich auf die Liefersicherheit auswirken

- Änderungen, die die Konformitätserklärungen im Arzneimittel-Master-File betreffen, in Bezug auf Arzneibuch-Darstellungen oder bei der Einhaltungserklärung der REACH-Vorschriften oder der RoHS-Richtlinie.
- Der Änderungsmanagement-Prozess des Materiallieferanten muss die folgenden Punkte abdecken:²⁸
 - Lieferanten-Einschätzung der Änderungsauswirkungen auf das Material
 - Eine Informationskette, um zu gewährleisten, dass Änderungsanfragen vom Lieferanten an alle wichtigen Stellen und schließlich an den Hersteller des fertigen Produkts gegeben werden; Informationen sollten einen Zeitplan vorgesehener Änderungen sowie verfügbare Alternativen enthalten
 - Informationen für den Hersteller zu den Auswirkungen der Materialänderungen und wie man während aller Umstellungsphasen zwischen neuen und alten Materialien unterscheidet
 - Hersteller-Einschätzung der Auswirkungen durch die geplante Änderung, mit Genehmigung des Zeitplans

MGMCs Whitepapers geben eine Richtung vor in Bezug auf Änderungsmanagement in mehreren Abschnitten ihrer Kriterien für medical-grade, Pharmaverpackungsmaterialien und hautkompatible Materialien.

- Unter der Überschrift „Inhaltsstoffe“ schreibt MGMC, dass Lieferanten-Änderungsmanagement für medical-grade, Pharmaverpackungsmaterialien und hautkompatible Materialien momentanen guten Herstellungspraktiken (cGMPs) entsprechen muss.²⁰
- Ebenfalls unter der Überschrift „Inhaltsstoffe“ schreibt MGMC, dass Verträge mit den Lieferanten von medical-grade Materialien und Pharma-Verpackungsmaterialien eine vereinbarte Frist für Vorankündigung einer Rezeptur-Änderung enthalten müssen (bspw. 2 Jahre). Zulieferer von



Abb. 5. Kunststoffpaletten im Einsatz beim Transport von Rohmaterialien. Wenn Holzpaletten verwendet werden, sollten sie nicht chemisch behandelt sein. Bild mit freundlicher Genehmigung von Dreamstime (ID 150567487) © Artinun Prekmoung.

hautkompatiblen Materialien müssen keine vereinbarte Frist für Vorankündigung einer Rezeptur-Änderung einplanen.²⁰

- Unter der Überschrift „Herstellungsprozesse“ schreibt MGMC, dass die Lieferanten von medical-grade Materialien und Pharma-Verpackungsmaterialien die Option der Herstellung an einem einzigen Standort (Standortssperre „Location Lock“) mit erforderlicher Vorankündigung einer Änderung anbieten müssen. Lieferanten von hautkompatiblen Materialien sind nur dann verpflichtet, Vorankündigung einer Änderung anzubieten, wenn die Änderung der Produktionsstätte Auswirkungen auf die Produktleistung hätte.²⁰

VERPACKUNG, LAGERUNG UND LOGISTIK

VDIs Richtlinien umfassen eine ausführliche Diskussion über Fragen bezüglich Verpackungs-, Lagerungs- und Logistik-Bedenken für medical-grade Kunststoffe.²⁹ MGMC hat bereits die Kommentare des VDI begutachtet und eine Zusammenfassung der Bereiche mit Übereinstimmungen und mit Differenzen bei diesen Themen veröffentlicht.³⁰ Diese Diskussion wird hier im Wesentlichen wiedergegeben als Basis für weitere Überlegungen.

Planungen für die Verpackung, Etikettierung, 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 (Abb. 4). Rohstofflieferanten und ihre Hersteller-Kunden sollten Praktiken anwenden, um medical-grade Kunststoffe vor der Vermischung oder Kontamination mit anderen Materialien und Substanzen während Transport- und Abfüllprozessen zu schützen.

Die Versand- und Logistikanforderungen für medical-grade Kunststoffe sollten regelmäßig an alle Mitarbeiter kommuniziert werden, die jegliche Arbeiten solcher Vorgänge durchführen. MGMC stimmt folgenden VDI-Empfehlungen zu:

- Personal, das in den Bereichen Verpackung, Lagerung und Transport von MGK arbeitet, muss regelmäßig über die genannten Anforderungen an MGKs 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 MGK kommen oder die den Kontakt zwischen dem MGK und der Umgebung verhindern sollen, ebenso wie 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/ Dienstleister, 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 MGK geschult werden.³¹

Verpackung und Etikettierung. Rohstofflieferanten von medical-grade Kunststoffen 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 Etikettierung 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 Etikettierungen als Teil ihrer Qualitätssicherungsvereinbarung.³² MGMC empfiehlt, dass die Etiketten von medical-grade Kunststoffen mindestens die folgenden Informationen enthalten.³³

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 auch Papiere beigelegt werden, die das Material und die Qualität der Sendung definieren, einschließlich:

Name des Lieferanten, Produktnummer, Chargennummer
Herstellername, Produktnummer, Spezifikationsnummer
Analysezertifikat
Sicherheitsdatenblatt



Abb. 6. Produkthersteller sind verantwortlich für die Validierung ihrer Produkte für die Reinigungs-, Desinfektions- und Sterilisationsmethoden entsprechend den Vorgaben ihrer Stückliste. Hier ein Dampfautoclav. Bild mit freundlicher Genehmigung von Dreamstime (ID 169613542) © Yury Tabolin.

Handhabung. Rohstofflieferanten und -hersteller sollten jede unnötige Handhabung von medical-grade Kunststoffen vermeiden, einschließlich des Umfüllens der Materialien oder des Wechsels ihrer Verpackung 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 einen MGK).
- Es liegt im Ermessen des Herstellers eines MGK, bei erhöhtem Kontaminationsrisiko den Wunsch nach Sonderverpackungen abzulehnen oder bei Erfüllung des Verpackungswunsches des Auftraggebers eine Gegenzeichnung für einen entsprechenden Haftungsausschluss zu verlangen.³⁴

Lagerung. Die Haltbarkeit von medical-grade Kunststoffen hängt von der Rezeptur 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.³⁵

Transport und Logistik. Medical-grade Kunststoffe sollten nur unter kontrollierten Bedingungen transportiert werden, die entworfen wurden, um nachteilige mechanische, thermische, chemische

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	Chlorhexidylgluconat (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 III. FDA-gelistete Sterilisationsmittel und hochgradige Desinfektionsmittel.^{39,40}

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 sein (Abb. 5).

REINIGUNG, DESINFEKTION, STERILISATION FÜR ENDVERBRAUCHER

In mehreren Passagen bestätigen die VDI-Richtlinien die Notwendigkeit für Tests, um terminale Sterilisationsmethoden zu validieren, die eingesetzt werden, um Medizinprodukte zu behandeln, bevor sie an medizinisches Fachpersonal zur Verwendung bei Patienteneingriffen verteilt werden. Der VDI sagt, dass Hersteller verantwortlich sind für die Durchführung von „Tests in Zusammenhang mit der Forderung nach Produktsterilisation, z. B. Resistenz gegenüber Strahlung, Ethylenoxid oder Dampfsterilisation.“¹⁰

Bei der Bewertung der Biokompatibilität eines Materials sollten Hersteller wissen, dass „die Biokompatibilität sich wieder ändern könnte aufgrund von Bearbeitung oder Sterilisation.“³⁶ Folglich „soll Risikobewertung vom Hersteller bei späteren Verarbeitungsmethoden durchgeführt werden, einschließlich Sterilisationsprozessen.“³⁷ Produkthersteller sind verantwortlich für die Validierung ihrer Produkte für die Reinigungs-, Desinfektions- und Sterilisationsmethoden entsprechend den Vorgaben ihrer Stückliste wie es für die Art des Produkts angemessen ist (Abb. 6).

MGMC bietet eine detaillierte Diskussion über Reinigung, Desinfektion, Sterilisation für Endverbraucher.³⁸ Teile dieser Diskussion werden hier wiedergegeben als Basis für weitere Überlegungen.

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

Wiederverwendbare Geräte erhöhen die Komplexität, da ihretwegen medizinisches Fachpersonal bestimmte Schritte zur Reinigung, Desinfektion und Sterilisation der Geräte durchführen muss, bevor sie für den nächsten Patienten verwendet werden können. Von Materialien, die in solchen Geräten verwendet werden, wird erwartet, 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, sodass die für die Sterilisation in klinischer Umgebung verwendeten Methoden möglicherweise weniger wirksam gegen mikrobielle Kontamination sind (Tabelle III).^{39,40}

Um sicherzustellen, dass medical-grade Kunststoffe wie vorgesehen sowohl endsterilisiert als auch wiederaufbereitet werden können, sollten Rohstofflieferanten darauf eingestellt sein, Studiendaten zur Verfügung zu stellen, die die Kompatibilität ihrer Materialien mit gängigen Reinigungs-, Desinfektions- und Sterilisationsmitteln belegen sowie dazugehörige 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.

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.

Obwohl Hersteller von Medizinprodukten verpflichtet sind, ihre Materialauswahl zu validieren und fertige Produkte auf Biokompatibilität mit 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.⁴¹

BEZIEHUNGEN LIEFERANT-KUNDE

Um eine erfolgreiche Beziehung zwischen den Materiallieferanten und ihren Produkthersteller-Kunden zu gewährleisten, rät der VDI, Materialspezifikationen und zugehörige Arbeitsregelungen im Voraus zu koordinieren.

Diese Regelungen decken alle Informationen ab, die für den Kunden wichtig sind bezüglich der Eigenschaften des MGK einschließlich der erforderlichen Dokumente und Tests, die vom Hersteller garantiert werden sollen.⁴²

In seinem Abschnitt zur Beziehung Kunde-Lieferant bietet der VDI die folgenden Beispiele solcher Vereinbarungen:

- Eine Vereinbarung zur Qualitätssicherung.
- Technische Spezifikationen für das Material.
- Konformitätserklärungen.
- Testzertifikate (Testberichte und Konformitätsbescheinigungen, Inspektionszertifikate) gemäß DIN EN 10204.
- Vereinbarungen über Transport, Logistik und Verpackung.
- Risikobewertung des MGK-Einsatzes im Produkt.

MGMCs Meinung zu den Beziehungen Lieferant-Kunde konzentriert sich besonders auf die Verpflichtungen, dass Händler detaillierte Beschreibungen der Materialien, die sie verkaufen, zur Verfügung stellen müssen ebenso wie laufende Unterstützung für geschäftliche und behördliche Anforderungen.⁴³ Laut MGMC können für transparenten Datenaustausch und für die Einreichung von Produktregistrierungen Lieferanten-Kunden-Verträge oder

Bemerkenswert in diesem Abschnitt der VDI-Richtlinien ist die Aussage, dass die Entwicklung, Produktion und Handhabung von MGKs spezifischen Qualitätsmanagement-Anforderungen unterliegen.

Ebenso besagt dieser Abschnitt der VDI-Richtlinien, dass MGKs Mindestanforderungen erfüllen müssen für „Unterstützung bei der Erfüllung der verbindlichen regulatorischen Anforderungen des Herstellers wie zum Beispiel Tests für Lebensmittelkontakt oder Biokompatibilität.“⁴¹⁸

Der VDI schreibt, dass „das Qualitätssicherungsabkommen Informationen und Vereinbarungen zu den wesentlichen Punkten enthalten soll“ – wie in seiner Norm beschrieben, einschließlich:

- Informationen zu der Rezeptur für den MGK.
- Informationen zum Herstellungsprozess.
- Abkommen bezüglich der Konsistenz der Rezeptur und des Herstellungsprozesses.
- Vereinbarungen und Abkommen zur Liefersicherheit.
- Abkommen bezüglich des Änderungsmanagement-Prozesses.⁴²

Zusätzlich zu diesen geforderten Elementen sagt der VDI, dass das Qualitätssicherungsabkommen erweitert werden kann, um andere Elemente zu enthalten wie beispielsweise:

- Konformitätserklärungen, die sich aus regulatorischen Anforderungen ergeben.
- Zusätzliche Abkommen bzgl. Verpackung, Lagerung und Logistik.
- Die Einschätzung des Lieferantenrisikos.
- Abkommen bzgl. Umfang der Wareneingangskontrollen.

VDIs Erläuterung bedeutet, dass Lieferanten und Hersteller ein Qualitätsmanagementsystem an ihren ausgewiesenen Standorten einführen und pflegen sollen. Materiallieferanten müssen gegebenenfalls bei Problemen in Zusammenhang mit der Qualität jederzeit in der Fertigproduktentwicklung unterstützend eingreifen. Der folgende Absatz vermittelt VDIs Ansatz bei Qualitätsproblemen:

Die Konformitätsbewertung wird letztendlich vom Hersteller am Endprodukt ausgeführt. Jedoch kann der Hersteller oder Lieferant von MGKs bereits Materialtests durchführen, die in Zusammenhang stehen mit der Konformitätsbewertung. Das Wissen, dass Kunststoffe im Verlauf ihrer Verarbeitung zu Endprodukten weiteren thermischen, mechanischen und Strahlenbelastungen ausgesetzt sind, die sich auf die Eigenschaften des Kunststoffes auswirken können, ... stellt eine Hilfe für den Hersteller dar, wenn das Material evaluiert wird in Bezug auf Eignung und Verwendung in einem Produkt.⁴⁵

Zusammenfassend empfiehlt VDIs Ansatz, dass Lieferanten nützlicherweise Materialien auf Konformität mit Anforderungen von Behörden und Kunden bewerten können, aber dass Hersteller die endgültige Verantwortung tragen für die Konformitätsbewertung der Fertigprodukte mit diesen Anforderungen.

In seinen Veröffentlichungen ist das MGMC nur geringfügig direkter in seiner Diskussion über die Anforderungen von Qualitätsmanagementsystemen. Unter der Überschrift „Herstellungsprozesse“ sagt das MGMC, dass der Lieferant ein Qualitätsmanagementsystem (QMS) pflegen muss und dass klare Änderungsmitteilungen nötig sind für sowohl medizinische Produkte als auch Pharma-Verpackungen. Für hautkompatible Produkte treffen diese Anforderungen zu „nur wenn die Änderung sich auf die Produktleistung auswirkt“.²⁰

Die FDA verlangt momentan, dass Produkthersteller die Verordnung zum Qualitätssystem (Quality System Regulation QSR) der Behörde beachten. Die FDA hat jedoch vor Kurzem eine neue Vorschrift veröffentlicht, die das QSR mit einer harmonisierten Version von ISO 13485 ersetzt – umbenannt zu Qualitätsmanagementsystem-Verordnung (Quality Management System Regulation QMSR) – und Hersteller müssen dieser neuen Verordnung ab 2. Februar 2026 nachkommen.^{46,47}

Während die FDA nicht von Materiallieferanten verlangt, ein Qualitätsmanagementsystem einzuführen und zu pflegen, rät das MGMC Händlern, die Materialien als medical-grade oder als Pharma-Verpackung vermarkten wollen, über solch ein System zu verfügen. Im Abschnitt über Herstellungsprozesse empfiehlt das MGMC, dass die Zertifizierung nach ISO 9001 die Mindestanforderung für ein Qualitätssystem ist, und dass Lieferanten mit Qualitätssystemen nach ISO 13485 ein bevorzugter Status gewährt werden soll. Lieferanten von hautkompatiblen Materialien müssen sich an die momentanen guten Herstellungspraktiken (Current Good Manufacturing Practices cGMPs) halten; Zertifizierung nach ISO 13485 ist nicht erforderlich.²⁰

In seiner Liste von Anforderungen an Qualitätssicherung nimmt das MGMC fünf Punkte mit auf, die Konsequenzen für einen Lieferanten hätten, der versucht, Anforderungen von Qualitätsmanagementsystemen zu erfüllen.

- Lieferanten von medical-grade Materialien, Pharma-Verpackungsmaterialien und hautkompatiblen Materialien (aber nicht standardisierten Materialien) müssen Produktdesign-Methoden anwenden, die konform sind mit EU Medical Device Regulation (MDR; Medizinprodukteverordnung).
- Auf Anfrage müssen Lieferanten Additive und Restchemikalien, die sich in Polymeren befinden, bekanntgeben.
- Lieferanten müssen Analysezertifikate (Certificates of Analysis COAs) für durchgeführte Tests gemäß akzeptierter Testsysteme (z. B. ASTM, EUP, ISO, USP) ausstellen.
- Auf Anfrage müssen Lieferanten Unterstützungsschreiben ausstellen für die Einhaltung gesetzlicher Bestimmungen für ein Produkt einschließlich freiwilliger Konformitätserklärungen der EU.
- Lieferanten mit Zertifizierung nach ISO 13485 sollte bevorzugter Status gewährt werden. Für Lieferanten von hautkompatiblen Materialien ist Zertifizierung nach ISO 13485 nicht erforderlich.²⁰

FAZIT

Diese vorgeschlagene Richtlinie stellt Informationen zur Verfügung, um die Erwartungen der Materiallieferanten und ihrer Kunden – speziell Medizinprodukte-OEMs – in Einklang zu bringen in Bezug auf die wesentlichen Anforderungen an Polymere, die in der Herstellung von nicht-implantierbaren Medizinprodukten, In-vitro-

Diagnostik und Pharma-Verpackungen verwendet werden. Durch die Festlegung einer weltweit anerkannten Norm zur Definition von medical-grade Materialien wird die Compliance gestärkt, die Qualität und Sicherheit verbessert und die Transparenz bezüglich Inhaltsstoffen medizinischer Produkte erhöht.

REFERENZEN

1. Medical Grade Plastics (draft standard). Berlin: Verein Deutscher Ingenieure, 2019; erhältlich unter www.document-center.com/standards/show/VDI-2017. [künftig VDI].
2. Guidelines for Defining Medical-Grade Materials; Part 1: What Is a Medical-Grade Material? (rev ed). Cincinnati: Ethicon, 2024; erhältlich unter: https://namgmc.org/wp-content/uploads/2024/03/MGMC1v2-Guidelines-Medical-Grade-Material-Definition_EN_2019_4.pdf. [künftig MGMC1v2].
3. Guidelines for Medical Grade Definition, Part 2: Regulatory Compliance, Shipping and Logistics, End-User Disinfection, and Customer Expectations. Cincinnati: North America Medical-Grade Materials Consortium, 2023; erhältlich unter: https://namgmc.org/wp-content/uploads/2023/08/MGMC2-Guidelines-Medical-Grade-Material-Definition_EN_20230815_layout8FINAL-1.pdf. [künftig MGMC2].
4. VDI, S. 5–9.
5. VDI, S. 3.
6. 21 CFR 820.3(o).
7. 21 CFR 803.3(l).
8. 21 CFR 803.3(e).
9. VDI, S. 11–13.
10. VDI, S. 11.
11. VDI, S. 12–13.
12. MGMC2, S. 1–6.
13. VDI, S. 11, 12, 32, 33.
14. VDI, S. 15.
15. VDI, S. 14.
16. VDI, S. 17–18.
17. MGMC1v2, S. 4–7.
18. VDI, S. 10.
19. VDI, S. 16.
20. MGMC1v2, S. 5, 6, 7.
21. VDI, S. 18–19.
22. VDI, S. 18.
23. VDI, S. 19.
24. MGMC1v2, S. 4, 5, 6.
25. VDI, S. 17.
26. VDI, S. 19–21.
27. VDI, S. 19–20.
28. VDI, S. 20–21.
29. VDI, S. 21–23.
30. MGMC2, S. 6–7.
31. VDI, S. 22–23.
32. VDI, S. 22.
33. MGMC2, S. 7.
34. VDI, S. 21–22.
35. VDI, S. 23.
36. VDI, S. 32.
37. VDI, S. 35.
38. MGMC2, S. 7–8.
39. 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.
40. 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.
41. HSI Surface Materials and Products Certification Program [online]. Stevensville, MT: Healthcare Surfaces Institute, 2023; erhältlich unter: www.healthcaresurfacesinstitute.org/surface-certification.
42. VDI, S. 23–25.
43. MGMC2, S. 8–9.
44. 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/norms-and-standards/guidelines/quality-control/trs1010_annex4_who_model_certificate_analysis.pdf?sfvrsn=efb98179_1&download=true.
45. VDI, S. 11–12.
46. Medical Devices; Quality System Regulation Amendments; Final Rule. Federal Register 89(23):7496–7525; erhältlich unter: www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2024-02-02/pdf/2024-01709.pdf.
47. Quality Management System Regulation: Final Rule Amending the Quality System Regulation; Frequently Asked Questions [online]. Silver Spring, MD: FDA, 2024. Erhältlich unter: www.fda.gov/medical-devices/quality-system-qs-regulationmedical-device-current-good-manufacturing-practices-cgmp/quality-management-system-regulation-final-rule-amending-quality-system-regulation-frequently-asked#:~:text=The%20FDA%20has%20determined%20that,and%20effective%20and%20otherwise%20in.