

HANSER



Leseprobe

zu

„Kunststoffe in der Medizintechnik“

von Thomas Seul und Stefan Roth

ISBN: 978-3-446-44963-3

E-Book-ISBN: 978-3-446-44964-0

Weitere Informationen und Bestellungen unter
<http://www.hanser-fachbuch.de/978-3-446-44963-3>

sowie im Buchhandel

© Carl Hanser Verlag, München

Inhalt

Vorwort	IX
Die Autoren	XI
Die Herausgeber	XI
Die Mitverfasser	XIII
1 Medizintechnik – Chancen und Risiken eines Wachstumsmarktes	1
<i>Prof. Dr.-Ing. Stefan Roth und Prof. Dr.-Ing. Thomas Seul</i>	
2 Kunststoffe in der Medizintechnik	5
<i>Dr.-Ing. Kai Holl, Dr.-Ing. Ruben Schlutter, Prof. Dr.-Ing. Thomas Seul</i>	
2.1 Klasse I (Verbandsmaterialien, Prothesen)	6
2.2 Klasse IIa (Einwegartikel, Hörgeräte, Kontaktlinsen)	7
2.3 Klasse IIb (Implantate, Kondome)	10
2.4 Klasse III (Hüftimplantate, Nahtmaterial, Stents)	11
2.5 Ausblick	14
3 Definition Medizinprodukt	17
<i>Prof. Dr.-Ing. Stefan Roth, Dr. rer. nat. Stefan Seidel</i>	
4 Regulatorische Anforderungen	23
<i>Dr. rer. nat. Stefan Seidel, Prof. Dr.-Ing. Stefan Roth</i>	
4.1 Rechtliche Grundlage für das Inverkehrbringen von Medizinprodukten in der Europäischen Union	23
4.2 Anforderungen der europäischen Medizinprodukteverordnung	25
4.3 Grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderungen	33

4.4	Technische Dokumentation	34
4.5	Grundlage für das Inverkehrbringen von Medizinprodukten – Beispiel Vereinigte Staaten von Amerika	36
5	Allgemeine Grundsätze für die biologische Beurteilung von Medizinprodukten – Biokompatibilität	39
	<i>Andrea Müller (M.Eng.), Annette Quick, Prof. Dr.-Ing. Thomas Seul</i>	
5.1	Bewertung und Prüfung innerhalb eines Risikomanagementsystems gemäß ISO 10993-1	39
5.2	Material- und chemische Charakterisierung als erster Schritt der biologischen Beurteilung	44
5.3	Zytotoxizität als Indikatorrest zur Beurteilung der biologischen Sicherheit	48
5.4	Einfluss der Spritzgießverarbeitung auf die Zytotoxizität	53
5.4.1	Polymere Degradation während der Verarbeitung	54
5.4.2	Werkstoffe und Spritzgießverarbeitung	55
5.4.3	Biologische und chemische Bewertungsverfahren	57
5.4.4	Wissenschaftliche Ergebnisse und Interpretation	57
5.4.5	Praxisorientierte Vermeidungsmaßnahmen zur Beeinträchtigung der biologischen Sicherheit	60
5.4.6	Zusammenfassung der wissenschaftlichen Untersuchungen ...	62
6	Produktentwicklung von Medizinprodukten	65
	<i>Prof. Dr.-Ing. Thomas Seul, Thomas Henning</i>	
6.1	Entwicklung eines Medizinprodukts vom Prototyp bis zur Serienreife	75
7	Medical-Grade-Plastics – Anforderungen an Kunststoffe in der Medizintechnik	85
	<i>Prof. Dr.-Ing. Stefan Roth</i>	
7.1	Rahmenbedingungen	85
7.2	VDI Richtlinie 2017 „Medical-Grade-Plastics“	88
8	Qualifizierung von Spritzgießwerkzeugen und Validierung des Spritzgießprozesses	95
	<i>Andrea Müller (M.Eng.), Prof. Dr.-Ing. Thomas Seul</i>	
8.1	Regulatorische Anforderungen – GMP-gerechte Qualifizierung und Validierung	95
8.2	Ablauf der Qualifizierung und Validierung	98

8.3	COA- und CPP-basierte Qualifizierungsmaßnahmen	102
8.4	Bracketing-Ansatz zur Reduzierung des Qualifizierungsaufwands	106
8.5	Ermittlung des Spritzgieß-Prozessfensters als Bestandteil der Qualifizierung von Spritzgießwerkzeugen	106
9	Ausgewählte Fertigungstechnologien in der Medizintechnik .	111
9.1	Laserdurchstrahlschweißen	111
	<i>Dr.-Ing. Kai Holl</i>	
9.1.1	Vorteile und Anforderungen	111
9.1.2	Additive und Wärmeentwicklung beim Laserschweißen	112
9.1.3	Qualifizierung und Validierung von Anlagen	114
9.1.4	Designqualifizierung	116
9.1.5	Installationsqualifizierung	117
9.1.6	Funktionsqualifizierung	118
9.1.7	Leistungsqualifizierung	122
9.1.8	Prozessvalidierung	122
9.1.9	Biokompatibilität beim Laserdurchstrahlschweißen	122
9.1.10	Nachweis des Abbaus beim Laserdurchstrahlschweißen	123
9.1.11	Nachweis der Biokompatibilität	126
9.2	Kleben	131
	<i>Prof. Dr.-Ing. Stefan Roth</i>	
9.2.1	Grundlagen und Übersicht	131
	9.2.1.1 Klebsysteme	134
9.3	Additive Fertigung	140
	<i>Dr. rer. biol. hum. Franziska Fuchs</i>	
9.3.1	Einleitung	140
9.3.2	Der industrielle 3D-Druck als neue Fertigungsmethode am Beispiel einer Orthese	141
9.3.3	Entwicklungsphasen in der additiven Herstellung	144
9.3.4	Ausblick	151
9.4	Biozide Beschichtungstechnologien	152
	<i>Dr.-Ing. Ruben Schlutter</i>	
9.4.1	Einleitung	152
9.4.2	Biozide Wirkmechanismen	153
9.4.3	Nanopartikel	156
9.4.4	Beschichtungstechnologien für Kunststoffe	159
	9.4.4.1 Lackierung	159
	9.4.4.2 Galvanik	161
9.4.5	Abschlussbetrachtung	162

10 Sterilisationsverfahren für Medizinprodukte	165
<i>Thomas Kremser (M. Sc.), Prof. Dr.-Ing. Stefan Roth</i>	
10.1 Hochtemperatursterilisation	167
10.2 Niedertemperatursterilisation	169
10.2.1 Strahlensterilisation	169
10.2.2 Gassterilisation	171
11 Anwendungsbeispiel Infusionstherapie	175
<i>Prof. Dr.-Ing. Stefan Roth</i>	
12 Steckbriefe für Kunststoffe in der Medizintechnik	183
<i>Madlen Himmel-Saar (M. Eng.) und Prof. Dr.-Ing. Stefan Roth</i>	
Index	193

Vorwort

Ohne Kunststoffe sind Medizinprodukte heutzutage nicht vorstellbar: ob als Verpackungsmaterial für Infusionen und Medikamente, als Material für medizinische Einmalartikel wie Spritzen und Katheter oder für Prothesen bis hin zu Implantaten wie künstlichen Hüftgelenken. Durch Kunststoffe lässt sich ein breites Eigenschaftsbild bei gleichzeitig sehr guter Körperverträglichkeit abbilden. Der Werkstoff erlaubt eine hohe konstruktive Gestaltungsfreiheit, die Formgebungsprozesse ermöglichen die Herstellung hoher Stückzahlen und verglichen mit anderen Werkstoffen ist der Materialpreis für Kunststoffe relativ niedrig. Kunststoffe ermöglichen so leistungsfähige und gleichzeitig bezahlbare Medizinprodukte und damit für die Bevölkerung einen breiten Zugang zu medizinischer Versorgung. Kunststoffe in der Medizintechnik werden somit auch in den nächsten Jahren eine weiter wachsende Bedeutung erlangen.

Die Medizintechnik als Markt erscheint daher wirtschaftlich vielversprechend, die Anforderungen an die Entwicklung und Herstellung sind demjenigen, der neu in diese Branche eintritt, häufig unklar. Weitreichende regulatorische Anforderungen zur Sicherheit von Anwendern und Patienten gilt es bei der Entwicklung und Herstellung der Medizinprodukte zu berücksichtigen. Uns, den Herausgebern dieses Buches, ging es seinerzeit ähnlich, als wir unsere berufliche Laufbahn in der Medizintechnik starteten. Wir benötigten Jahre für das Sammeln der Erfahrungen, welche Aspekte es bei der Auswahl der Kunststoffe, der Entwicklung der Produkte und der Verarbeitung zu beachten gilt. Schon damals vermissten wir ein Nachschlagewerk, welches die im Hinblick auf Medizinprodukte relevanten Aspekte für Kunststoffe und deren Verarbeitung aufzeigt. Oftmals war Literatur sehr spezifisch auf ein Thema fokussiert oder die Information nicht verständlich aufbereitet oder schwer zugänglich und beispielsweise auf den Internetseiten der entsprechenden Behörden kaum zu finden.

Aus dieser Motivation heraus ist der Gedanke für dieses Buch entsprungen und einige Jahre gereift. Entstanden ist ein Leitfaden sowohl für Ingenieure, Techniker, Facharbeiter als auch Kaufleute, die neu in diesem Metier sind, aber auch Erfahrene, die Informationen zu Themen der Kunststoffe und der Medizintechnik suchen.

Das Buch behandelt, in verschiedene Kapitel gegliedert, alle relevanten Aspekte der Kunststoffe im Hinblick auf die Anwendung in der Medizintechnik. Neben den regulatorischen Rahmenbedingungen werden die Besonderheiten des Entwicklungs- und Verarbeitungsprozesses und dessen Validierung beleuchtet. Speziell für Kunststoffprodukte in der Medizin relevante Prozesse wie Sterilisation oder Fügen ergänzen diese Punkte. Die Anforderungen an ein „Medical-Grade-Plastics“, Ausführungen zur Biokompatibilität, Materialsteckbriefe und ein Anwendungsbeispiel sollen bei der Materialauswahl helfen. Abgerundet wird das Buch letztendlich durch Themen der Additiven Fertigung oder bioziden Beschichtung von Kunststoffen. Es war uns als Herausgebern ein besonderes Anliegen, aktuelles Wissen zusammenzuführen. Für die einzelnen Themen konnten Mitautoren aus den jeweiligen Fachgebieten gewonnen werden, die über ihre Fachgebiete aus erster Hand berichten. Das Buch präsentiert sich so aktuell auf dem Stand der Zeit, die novellierte Medizinprodukteverordnung 2017/745 wurde bereits voll berücksichtigt.

Die Herausgeber und Autoren wollen mit diesem Buch sowohl einen Ein- als auch Überblick über die verschiedenen Aspekte der Entwicklung, Herstellung bis hin zur Inverkehrbringung von Medizinprodukten geben. Mit dem Charakter eines Leitfadens soll es einen Einstieg in die Medizintechnik erleichtern und fokussiert sich dabei auf Medizinprodukte aus Kunststoffen und die damit einhergehend besonderen Anforderungen aus Material und Prozess an das Produkt.

Wir möchten allen danken, die bei der Entstehung des Buches mitgewirkt und unterstützt haben. Ein Dank gilt allen Mitautoren für ihre Beiträge und dem Hanser Verlag und seinen Mitarbeitern für die Realisierung dieser Idee.

Ganz persönlich möchten wir vor allem unseren Familien und Partnern danken, die uns durch ihren Rückhalt die Möglichkeit für dieses Buch gegeben haben. Der Partner ist ein wichtiger Teil im Leben und Wirken des Anderen.

Prof. Dr.-Ing. Stefan Roth und Prof. Dr.-Ing. Thomas Seul, Januar 2020

Angewandte Kunststofftechnik, Hochschule Schmalkalden

Die Autoren

■ Die Herausgeber

Prof. Dr.-Ing. Thomas Seul

Prof. Thomas Seul hat seit dem Sommersemester 2007 an der Hochschule Schmalkalden die Professur für die Fertigungstechnik und Werkzeugkonstruktion inne. Er vertritt in der Fakultät Maschinenbau insbesondere die Lehr- und Forschungsaktivitäten in dem Studiengang Angewandte Kunststofftechnik.

Die Schwerpunkte seiner Forschungstätigkeiten liegen in der Produktentwicklung von Kunststoffbauteilen sowie in der Werkzeugkonstruktion, speziell für die Medizintechnikbranche.

Seine Karriere startete Prof. Thomas Seul mit einer Berufsausbildung zum Werkzeugmacher, Fachrichtung Spritzgussformenbau. Daran schloss sich sein erstes Studium im Maschinenbau, mit dem Studienschwerpunkt Konstruktion, in Iserlohn an. Sein zweites Studium, Lehramt/Sekundarstufe II mit beruflicher Fachrichtung Fertigungstechnik/Maschinentechnik, vollendete er 1999 erfolgreich an der Universität in Essen mit dem Staatsexamen.

Prof. Thomas Seul war Projektingenieur am Institut für Kunststoffe im Maschinenbau GmbH in Essen und wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Kunststoffverarbeitung (IKV) der RWTH in Aachen. Anschließend war er als Abteilungsleiter der Forschung & Entwicklung der Balda Medical GmbH & Co. KG in Bad Oeynhausen tätig. Seit 15. April 2010 ist Prof. Thomas Seul Präsident des Verbandes Deutscher Werkzeug- und Formenbauer (VDWF), Schwendi in Oberschwaben.

<http://www.angewandte-kunststofftechnik.de>



Prof. Dr.-Ing. Stefan Roth

Prof. Dr.-Ing. Stefan Roth ist seit dem Sommersemester 2017 an der Hochschule Schmalkalden berufen für das Gebiet Produktentwicklung und Konstruktion. Die Charakterisierung und Prüfung von Kunststoffen, die Produktentwicklung mit Schwerpunkt Medizintechnik, sowie die Verfahren zur Aufbereitung, Extrusion und Additiven Fertigung bilden den Schwerpunkt seiner Forschungsarbeit.



Herr Prof. Roth hat Maschinenbau mit Schwerpunkt Konstruktion/Entwicklung an der Fachhochschule Ulm studiert, welches er im Weiteren durch ein Aufbaustudium Kunststofftechnik an der Technischen Universität Chemnitz ergänzte. Anschließend promovierte er an der Technischen Universität Chemnitz über das Thema Spritzgegossene Abschirmgehäuse aus stahlfasergefüllten Thermoplasten.

Er verfügt über langjährige industrielle Berufspraxis in der Produktentwicklung und Projektmanagement, u. a. im Automobilbereich und der Medizintechnik. Prof. Roth war bei der B. Braun Melsungen AG in leitender Funktion im Entwicklungsbereich für medizinische Einmalartikel und Infusionsgerätetechnik tätig. Seine Arbeitsfelder umfassten dabei die Materialauswahl von Kunststoffen für medizinische Einmalartikel und medizinische elektronische Geräte, Materialoptimierung und -modifizierung, Kunststoffanalytik sowie die Biokompatibilität von Kunststoffen.

Prof. Roth ist Vorsitzender des Arbeitskreises Kunststoffe in der Medizintechnik des Vereins Deutscher Ingenieure VDI und hat federführend die VDI-Richtlinie 2017 Medical-Grade-Plastics zur Beschreibung der Anforderungen an Kunststoffe in Medizinprodukten, In-vitro-Diagnostik-Anwendungen und pharmazeutischen Verpackungen mit konzipiert.

<http://www.angewandte-kunststofftechnik.de>

■ Die Mitverfasser

Dr. rer. biol. hum. Franziska Fuchs

Dr. Franziska Fuchs beschäftigt sich seit ihrem Studium und Berufseinstieg 2012 bei EOS GmbH Electro Optical Systems intensiv mit industriellem 3D-Druck. Zwischen 2012 und 2016 entwickelte sie als Application Specialist Medical gemeinsam mit Kunden 3D-Druck-Medizinprodukte und beriet Unternehmen bei der Umstellung auf die additive Fertigung. Seit 2016 treibt sie als Business Development Manager Medical den Einsatz des industriellen 3D-Drucks in weiteren Feldern der Medizintechnik voran. Franziska Fuchs hat einen Bachelor in Wirtschaftsingenieurwesen sowie einen Master in Medical Systems Engineering abgeschlossen und an der Ludwig-Maximilians-Universität München zum Thema Additive Fertigung in der Medizintechnik promoviert.



Madlen Himmel-Saar (M. Eng.)

Madlen Himmel-Saar studierte an der Hochschule Schmalkalden Maschinenbau und erlangte hier den Abschluss Master of Engineering. Seit 2017 ist sie als wissenschaftliche Mitarbeiterin Teil des Teams Angewandte Kunststofftechnik unter der Leitung von Prof. Dr.-Ing. Thomas Seul und Prof. Dr.-Ing. Stefan Roth. Ihr Arbeitsgebiet beinhaltet u. a. die Mitarbeit in wissenschaftlichen Projekten, die Kunststoffanalyse und die Planung und Durchführung von Laborpraktika.

<http://www.angewandte-kunststofftechnik.de>



Thomas Hennig (M. Eng)

Herr Thomas Hennig beendete 2009 seine Ausbildung als Industriemechaniker mit anschließender Weiterbildung zum staatlich geprüften Techniker in Teilzeit. Es folgte 2013 ein Bachelorstudium mit Schwerpunkt allgemeiner Maschinenbau und 2017 der Masterstudiengang mit Spezialisierung im Fachbereich der angewandten Kunststofftechnik an der HS Schmalkalden. Die Mitwirkung in diesem Fachbuch erfolgt auf Grundlage der Masterarbeit bei der sfm medical devices GmbH in Wächtersbach mit dem Thema: „Erarbeitung eines Konzeptes zur systematischen Erstellung einer Entwicklungsakte am Beispiel eines Überleitsystems für pharmazeutische Produkte“.

**Dr.-Ing. Kai Holl**

Herr Kai Holl ist gelernter Verfahrens- und Werkzeugmechaniker. Nach der Ausbildung studierte er Kunststofftechnik an der Hochschule Osnabrück. Von 2009 bis 2015 war er wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Hochschule Schmalkalden. Er promovierte zum Thema „Beitrag zum Laserdurchstrahlenschweißen von Kunststoffen in der Medizintechnik“ an der Technischen Universität Chemnitz. Seit 2015 ist er bei der Eppendorf Polymere GmbH, Hamburg als Projektleiter in der Entwicklung für Life-Science-Kunststoffprodukte tätig.

**eppendorf**

Eppendorf Polymere GmbH _____

Thomas Kremser (M. Sc.)

Thomas Kremser hat Medizintechnik an der Universität Erlangen-Nürnberg studiert. Er ist seit 2017 Mitarbeiter und Doktorand in der Arbeitsgruppe Materialwissenschaft bei der B. Braun Melsungen AG. Hier ist er im Tagesgeschäft hauptverantwortlich für die thermische und mechanische Kunststoffcharakterisierung. In seiner Doktorarbeit befasst er sich mit dem Einfluss von Strahlensterilisation und Alterung auf Polypropylen. Diese wird vom Leiter des Lehrstuhls für Polymerwerkstoffe der Universität Erlangen-Nürnberg Prof. Dr. rer. nat. habil. Dirk W. Schubert betreut.

**Andrea Müller (M. Eng.)**

Frau Müller hat ihren Masterabschluss in Maschinenbau 2013 an der Hochschule Schmalkalden absolviert. Im Anschluss arbeitete sie bis 2019 im Labor für Angewandte Kunststofftechnik der Hochschule Schmalkalden unter Leitung von Prof. Dr.-Ing. Thomas Seul im Bereich der regulatorischen Anforderungen in der Entwicklung von Medizinprodukten. Ihr Aufgabengebiet beinhaltete die Entwicklung eines risikobasierten Konzepts zur GMP-gerechten Qualifizierung von Spritzgießwerkzeugen und Validierung von Herstellungsprozessen. Zudem erarbeitete Frau Müller Strategien zur Produktentwicklung, Industrialisierung, Serienproduktion und Qualitätsmanagement in der Medizintechnik gemäß ISO 13485, ISO 14971, MPG, MDD/MDR und FDA 21 CFR Part 820. Frau Müller war an der Erstellung der DIN 16742 (Tolerierung von Kunststoffformteilen) und VDI 2017 (Medical-Grade-Plastics) beteiligt. Seit 2016 promoviert Frau Müller zum Thema „Einfluss der polymeren Degradation des Spritzgießprozesses auf die Zytotoxizität von Medizinprodukten“ an der Hochschule Schmalkalden in Kooperation mit der Technischen Universität Chemnitz. Sie führte Zytotoxizitätsprüfungen gemäß ISO 10993-5 durch und untersuchte mittels statistischer Effektanalyse (DoE) die werkstofftechnischen und biologischen Veränderungen von Kunststoffen im Spritzgießprozess.



Dr.-Ing. Ruben Schlutter

Dr. Schlutter studierte Maschinenbau mit dem Schwerpunkt Produktentwicklung/Konstruktion an der Fachhochschule Schmalkalden. Seit dem Abschluss seiner Promotion arbeitet er am Kunststoff-Institut für die mittelständische Wirtschaft NRW GmbH in Lüdenscheid im Bereich Werkzeugbeschichtungstechnologien und Oberflächenfunktionalisierung durch bi-zide Nanopartikel.

<https://kunststoff-institut-luedenscheid.de/>

**Dr. rer. nat. Stefan Seidel**

Dr. rer. nat. Stefan Seidel hat Chemie an der Freien Universität Berlin studiert und dort über das Thema „Chemie im Supersauren; Halogen-Kationen, Xenon als Komplexligand“ promoviert.

Seit 2006 ist Dr. Seidel bei der B. Braun Melsungen AG im Bereich der Zulassung von Medizinprodukten tätig. Neben der Sicherstellung der Konformität gemäß europäischen Regularien ist er als Leiter Regulatory Affairs für die weltweiten Zulassungen von nicht-aktiven Medizinprodukten für die Infusionstherapie verantwortlich.

**Annette Quick (Dipl.-Ing. FH)**

Frau Annette Quick ist Diplomingenieurin Chemie (FH) und seit 1985 in verschiedenen Positionen in der Forschung und Entwicklung bei Roche tätig. Seit 2009 beschäftigt sie sich mit Fragestellungen zur Biokompatibilität bei Medizinprodukten. Sie leitet aktuell eine Abteilung in der Forschung und Entwicklung, die sich um die biologische Sicherheit von Medizinprodukten der Roche Diabetes Care GmbH kümmert.

zu bewertende Medizinprodukt anzuwenden [1]. Der Vorteil des „Bridging-Approach“ ist dann, dass die Bewertung der biologischen Sicherheit für den Medizinproduktehersteller mittels einer Risikobewertung regulatorisch eingehalten wird, gepaart mit einer Zeit- und Kostenersparnis und gleichzeitiger Reduzierung oder Vermeidung von Tierversuchen.

■ 5.3 Zytotoxizität als Indikatortest zur Beurteilung der biologischen Sicherheit

Die zuvor beschriebene Risikobewertung in Verbindung mit der Art und Dauer des Kontaktes des Medizinprodukts mit dem Patienten kann dazu führen, dass Zytotoxizitätsprüfungen mit dem Endprodukt durchgeführt werden. Prüfungen auf Zytotoxizität, bei denen Zellkulturtechniken eingesetzt werden, werden angewendet, um den Zelltod, die Hemmung der Zellvermehrung, die Koloniebildung und andere Effekte auf Zellen zu bestimmen, die durch Medizinprodukte, Werkstoffe und/oder deren Extrakte verursacht werden [26][12].

Für die biologischen Prüfungen mit Zellkulturen existieren standardisierte Testverfahren. Dabei unterscheidet man drei Verfahren der Exposition gegenüber den Prüfkörpern [13] [28]:

- Prüfung von Extrakten,
- Prüfung mit direktem Kontakt,
- Prüfung ohne direkten Kontakt zwischen Zellen und Prüfkörper (Diffusion).

Bei Tests mit direktem Kontakt zwischen Zellen und Werkstoffprobe wird eine Zellkulturschale mit Zellen besiedelt und der Werkstoff auf die Zellen aufgebracht, ohne den Zellrasen zu schädigen. Im Anschluss können die Zellen lichtmikroskopisch untersucht werden. Mit Hilfe der Tests mit Extrakten ist es möglich, durch die Extraktion der Kunststoffproben mit einem Extraktionsmedium die Freisetzung von Substanzen aus dem Werkstoff zu bewerten [2]. Am Ende der Expositionszeit erfolgt eine Beurteilung hinsichtlich des Vorliegens und Grades der zytotoxischen Wirkung. Die Auswahl einer oder mehrerer dieser Kategorien hängt von der Art der zu beurteilenden Probe, der möglichen Applikationsstelle und der Art der Anwendung ab. Diese Auswahl bestimmt dann die Einzelheiten der Vorbereitung der zu prüfenden Proben, die Vorbereitung der Kulturzellen und die Art, wie die Zellen den Proben oder deren Extrakten ausgesetzt werden [12].

Für die Zytotoxizitätsprüfungen wird häufig die Zelllinie L929 eingesetzt (Bild 5.3). Die Mausfibroblasten werden auch in der ISO 10993-5 zur Anwendung bei Zytotoxizitätsprüfungen empfohlen. Die Aufbewahrung der Zellen muss bei -80 °C

oder darunter im entsprechenden Kulturmedium, das jedoch ein Kälteschutzmittel, z. B. Dimethylsulfoxid oder Glycerin, enthält, erfolgen. Eine Langzeitaufbewahrung (mehrere Monate bis viele Jahre) ist nur bei $-130\text{ }^{\circ}\text{C}$ oder darunter möglich, um eine gleichbleibende Qualität der Zellen und somit konstante Versuchsbedingungen zu gewährleisten [12].

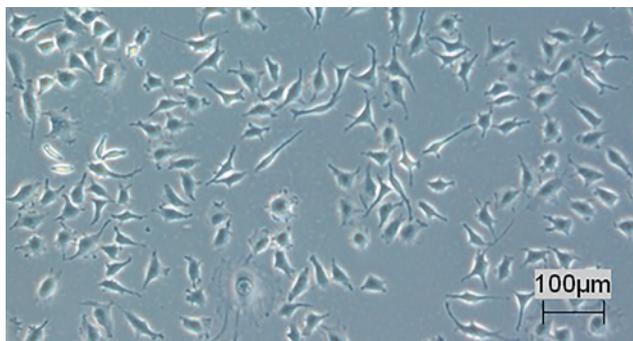


Bild 5.3 Zelllinie L929 (Mausfibroblasten) zur Durchführung von Zytotoxizitätsprüfungen

Die Probenvorbereitung muss in Übereinstimmung mit ISO 10993-12 erfolgen. In jeden Versuch sind Negativ- und Positivkontrollen einzubeziehen. Wenn die Negativ-, Positivkontrollen oder die Blindprobe nicht die erwartete Reaktion im Prüfsystem liefern, dann ist der Versuch zu wiederholen.



Begriffserklärungen:

- Prüfmuster: Werkstoff, Extrakt, der/das der biologischen Prüfung unterzogen wird
- Positivkontrolle: Material, das bei der Zytotoxizitätsprüfung eine reproduzierbare zytotoxische Reaktion hervorruft (z. B. mit organischem Zinn stabilisiertes Polyurethan)
- Blindprobe: Extraktionsmedium (ohne Prüfmuster), das den gleichen Bedingungen ausgesetzt ist wie das Prüfmuster während der Extraktion (Medium mit Serum)
- Negativkontrolle: Material, das bei der Zytotoxizitätsprüfung keine zytotoxische Reaktion hervorruft (z. B. PE-HD)



Die Extraktionstemperatur für ein Zellkulturmedium mit Serum sollte $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ betragen, weil Extraktionstemperaturen von mehr als $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ die chemischen Eigenschaften und/oder die Stabilität des Serums und weiterer Bestandteile im Kulturmedium negativ beeinflussen können. Bei polymeren Prüfmustern sollte die Extraktionstemperatur die Glasübergangstemperatur nicht über-

■ 8.4 Bracketing-Ansatz zur Reduzierung des Qualifizierungsaufwands

Vielfach unterscheidet sich das Produktportfolio für Medizinproduktehersteller nur geringfügig. So werden häufig von einem Produkt Produktvarianten in verschiedenen Größen, Farben (z.B. Prothesen) oder das gleiche Produkt, das sich nur in einem Merkmal (z.B. Connectoren bei Infusionssets) unterscheidet hergestellt. Der GMP-Leitfaden gibt mit dem Bracketing-Ansatz eine Möglichkeit vor, wie in diesem Fall der Validierungsaufwand reduziert werden kann, aber dennoch regelkonform ist.

Der Bracketing-Ansatz ist ein wissenschafts- und risikobasierter Validierungsansatz, bei dem während der Prozessvalidierung nur Chargen geprüft werden, die Extreme bestimmter festgelegter und begründeter Designfaktoren darstellen. Bei diesem Konzept wird davon ausgegangen, dass die Validierung von Zwischen-niveaus durch die Validierung der Extremwerte repräsentiert wird. Ist ein Bereich von Stärken zu validieren, ist ein Bracketing-Ansatz anwendbar, wenn die Stärken hinsichtlich der Zusammensetzung identisch oder sehr ähnlich sind [1] [3].

Durch ein Zusammenfassen in „Bauteilfamilien“ kann somit der Validierungsaufwand sinnvoll reduziert werden. Durch den Risikoansatz gemäß GMP werden auch beim Bracketing die Extreme der Bauteile, also der Worst-Case, betrachtet. Dabei ist jedoch zu beachten, dass die Anwendung des Bracketing ausführlich begründet werden muss. Es muss eine dokumentierte Begründung stattfinden, warum davon ausgegangen werden kann, dass von den Extremgrößen auf ähnliche Eigenschaften der dazwischenliegenden Größen geschlossen werden kann, z. B.:

- Fertigung am selben Standort mit dem gleichen Spritzgießwerkzeug,
- nachweisliche Erfahrungswerte, wie Prüfprotokolle zur Bestimmung der Akzeptanzkriterien,
- Erweiterung des Bracketing-Konzepts um die Anwendung auf bauähnliche Bauteile mit ähnlichem Anforderungsprofil und bereits vollständiger Validierungsdokumentation.

■ 8.5 Ermittlung des Prozessfensters als Bestandteil der Werkzeugqualifizierung

Im Rahmen der Qualifizierung eines Spritzgießwerkzeuges wird, je nach Anforderung, entweder ein Betriebspunkt oder ein Prozessfenster ermittelt, mit welchem der Spritzgießprozess stabil ist und reproduzierbar Bauteile gemäß Bauteilspezi-

fikation hergestellt werden können. Das Ermitteln des Betriebspunktes oder Prozessfensters ist ein Bestandteil der Qualifizierung und kann in der IQ oder OQ stattfinden. Grundsätzlich muss bei der Abmusterung unterschieden werden:

„Erste fallende Teile“:

- können auch auf nicht-qualifizierten Spritzgießmaschinen hergestellt werden,
- mit Checklisten, wie in Bild 8.6, wird die Funktion des Spritzgießwerkzeuges überprüft,
- Vorlage für diese Checklisten ist das Pflichtenheft des Spritzgießwerkzeugs.

Abmusterungsbericht		AKT
4 WERKZEUG-PRÜFPROTOKOLL		
	Prüfung hinsichtlich	LO? Bemerkungen
Messung	Durchlauf der Temperierstadien	<input type="checkbox"/>
	Temperaturstadien gekennzeichnet	<input type="checkbox"/>
	Wasserschüsse alle baugleich	<input type="checkbox"/>
	Wasserschüsse alle gemacht	<input type="checkbox"/>
Öl	Hydraulische Anschlüsse gekennzeichnet	<input type="checkbox"/>
	Hydraulische Anschlüsse baugleich	<input type="checkbox"/>
	Hydraulische Anschlüsse baugleich	<input type="checkbox"/>
	Hydraulische Anschlüsse baugleich	<input type="checkbox"/>
Luft	Pneumatikanschlüsse gekennzeichnet	<input type="checkbox"/>
	Pneumatikanschlüsse baugleich	<input type="checkbox"/>
	Pneumatikanschlüsse frei zugänglich	<input type="checkbox"/>
	Pneumatikanschlüsse baugleich	<input type="checkbox"/>
Bauteile	Kopferflanschen vorhanden	<input type="checkbox"/>
	Abgabe des Kernzuges vorhanden	<input type="checkbox"/>
	Werkzeughalterung vorhanden und gekennzeichnet	<input type="checkbox"/>
	Typenschilder für Heißluft vorhanden	<input type="checkbox"/>
Schieber	Typenschilder für Heißluft vorhanden	<input type="checkbox"/>
	Typenschilder für Werkzeuginnendruck vorhanden	<input type="checkbox"/>
	Werkzeughalterung komplett: Kom-Nr./ Art, Mf, Anzahl der Nadeln, Art, Zeichnung/ Werkzeugnummer/ Werkzeugbaujahr Datum-Index	<input type="checkbox"/>
	Schiebersicherungen im Werkzeug	<input type="checkbox"/>
Bei offenem Werkzeug	Schmierfetten an den Schiebern	<input type="checkbox"/>
	Schmierfetten an den Auswerfern	<input type="checkbox"/>
	Schmierfetten an den Schiebern	<input type="checkbox"/>
	Schmierfetten an den Auswerfern	<input type="checkbox"/>
	Schmierfetten an den Schiebern	<input type="checkbox"/>
	Schmierfetten an den Auswerfern	<input type="checkbox"/>
	Schmierfetten an den Schiebern	<input type="checkbox"/>
	Schmierfetten an den Auswerfern	<input type="checkbox"/>
	Schmierfetten an den Schiebern	<input type="checkbox"/>
	Schmierfetten an den Auswerfern	<input type="checkbox"/>
	Schmierfetten an den Schiebern	<input type="checkbox"/>
	Schmierfetten an den Auswerfern	<input type="checkbox"/>
	Schmierfetten an den Schiebern	<input type="checkbox"/>
	Schmierfetten an den Auswerfern	<input type="checkbox"/>
Bei geschlossenem Werkzeug	Schiebersicherungen im Werkzeug	<input type="checkbox"/>
	Schmierfetten an den Schiebern	<input type="checkbox"/>
	Schmierfetten an den Auswerfern	<input type="checkbox"/>
	Schmierfetten an den Schiebern	<input type="checkbox"/>
	Schmierfetten an den Auswerfern	<input type="checkbox"/>
	Schmierfetten an den Schiebern	<input type="checkbox"/>
	Schmierfetten an den Auswerfern	<input type="checkbox"/>
	Schmierfetten an den Schiebern	<input type="checkbox"/>
	Schmierfetten an den Auswerfern	<input type="checkbox"/>
	Schmierfetten an den Schiebern	<input type="checkbox"/>
Bei geschlossenem Werkzeug	Schiebersicherungen im Werkzeug	<input type="checkbox"/>
	Schmierfetten an den Schiebern	<input type="checkbox"/>
	Schmierfetten an den Auswerfern	<input type="checkbox"/>
	Schmierfetten an den Schiebern	<input type="checkbox"/>
	Schmierfetten an den Auswerfern	<input type="checkbox"/>
	Schmierfetten an den Schiebern	<input type="checkbox"/>
	Schmierfetten an den Auswerfern	<input type="checkbox"/>
	Schmierfetten an den Schiebern	<input type="checkbox"/>
	Schmierfetten an den Auswerfern	<input type="checkbox"/>
	Schmierfetten an den Schiebern	<input type="checkbox"/>

Bild 8.6 Checkliste zur Funktionsprüfung des Spritzgießwerkzeuges als Bestandteil der IQ

Abmusterung

Die Abmusterung wird auf einer qualifizierten Maschine, mit einem stabilen Spritzgießprozess durchgeführt.

- Wenn die Bauteil-Spezifikationen erfüllt sind, folgen:
 - Werkzeugfähigkeit c_{mk} -Lauf
 - Erstmusterprüfbericht (EMPB)
- Wenn die Bauteil-Spezifikationen nicht erfüllt sind, können, je nach Bedarf, folgende Maßnahmen durchgeführt werden:

- Prozessanalyse (Prozess-Simulation Spritzgießen, Schwindungs- und Verzugsanalysen, systematische Abmusterung (DoE)),
- evtl. Vergleich des Messberichts des Bauteil- und des Messberichts der Kavitätengeometrie im Spritzgießwerkzeug,
- evtl. Werkzeug-Korrektur mit Risikoanalyse.



Werkzeug-Korrekturen stellen jedoch keine Werkzeug-Änderungen dar:

- Werkzeug-Korrekturen beheben Mängel des Werkzeuges,
- Werkzeug-Änderungen setzen bewusste Artikel-Änderungen um.

Je nach Risikoeinstufung der Spritzgießbauteile kann grundsätzlich in drei Varianten der Betriebspunkt- bzw. Prozessfenster-Ermittlung unterschieden werden. In Tabelle 8.1 sind die verschiedenen Varianten aufgeführt, wobei mit zunehmenden Risiko auch ein höherer Aufwand und damit Detaillierungsgrad der Prozessfensterbestimmung anzuraten ist.

Tabelle 8.1 Prozessentwicklung Spritzgießen – risikobasierter CPP-Ansatz

Betriebspunkt festlegen und dokumentieren	Prozessfenster, Untersuchung der CPP	Statistische Prozessfensterbestimmung mittels Design-of-Experiments (DoE)
Vorläufige CPP: <ul style="list-style-type: none"> ■ Masstemperatur ■ Werkzeugtemperatur ■ Einspritzgeschwindigkeit ■ Restkühlzeit ■ Nachdruckhöhe (Voraussetzung: optimierte Nachdruckzeit) Der Spritzgießprozess wird in Bezug auf die bauteilspezifischen CQA optimiert. Die Einstellparameter werden in Form eines Betriebspunktes dokumentiert.	Die in der DQ festgelegten CPP des Spritzgießprozesses werden als Worst-Case-Fall eingestellt und die Prüfmaße/-attribute geprüft. Die Angabe der CPP-Spritzgießparameter erfolgt mit einer Toleranzangabe.	Die Einstellparameter, welche die Prüfmaße/-attribute beeinflussen könnten, werden mit Hilfe der statistischen Versuchsplanung (DoE) analysiert und die Signifikanz der Effekte auf die Zielgrößen bewertet. Das Ergebnis der DoE ist ein optimiertes und verifiziertes Prozessfenster des Spritzgießprozesses, in welchem spezifikationsgerechte Bauteile hergestellt werden können.
Bsp.: Heißkanaltemp. 200 °C	Bsp.: Heißkanaltemp. 200 ± 5 °C	Bsp.: optimale Heißkanaltemp. 200 °C, verifiziertes Prozessfenster: 190 – 208 °C
Ergebnis: Arbeitsanweisung mit Angabe der Spritzgießprozessparameter		

Die Teilschritte einer DoE zur Ermittlung des optimalen und verifizierten Prozessfensters lassen sich wie folgt gliedern:

- Zielgröße/n definieren (ein bis drei repräsentative messbare Größen am Produkt bestimmen),
- Parameter festlegen (variable Parameter wählen, weitere mögliche Einflussgrößen konstant halten),

Phase 4: Skalierung und Zertifizierung AM-basierter Produktionseinheiten

Hat ein Unternehmen die ersten drei Phasen durchlaufen – Identifizierung sowie technologieoptimierte Konstruktion bzw. Weiterentwicklung einer Anwendung für die additive Fertigung –, kann es eine industrielle, vollständig skalierbare additive Fertigung im Unternehmen implementieren. Über die Validierung und Zertifizierung von eingesetzter Technologie und Werkstoffen wird ein spezifisches Qualitätssicherungssystem aufgesetzt. Robuste Prozesse im Einklang mit den vorgegebenen rechtlichen Bestimmungen und Regularien werden definiert und implementiert.



Praxisbeispiel: CE-Konformität 3D-gedruckter Prothesenfüße

Additiv gefertigte individuell angepasste Prothesenfüße sind als Medizinprodukt zugelassen. Der industrielle 3D-Druck beschleunigt hier den Herstellungsprozess und ermöglicht eine individuelle Anpassung an den Patienten. Die CE-Konformität stellt sicher, dass europäische Richtlinien, Normen und Prüfungen eingehalten werden.



Bild 9.25 Prothesenfuß für Kinder [Quelle: Mercuris]

So werden die von der Orthopädiertechnik eingegebenen Patientenmaße oder die automatisch aus den Bildern oder Scans extrahierten Maße für die Prothese bereits einem Plausibilitätscheck unterzogen. Anschließend erfolgt eine Überprüfung, ob die erforderlichen Prothesenparameter in einem als sicher geltenden, getesteten Korridor liegen. Durch Computersimulationen kann die Belastung und Funktion der vom Orthopädiertechniker konfigurierten Prothese bereits vor dem Druck vorhergesagt und notfalls korrigiert werden. Die daraufhin erstellte Druckdatei wird abschließend noch einmal auf Modellfehler und

nicht druckbare Geometrien, wie zum Beispiel zu enge Radien, überprüft, bevor der Orthopädietechniker den Druckauftrag erteilt.

Hierbei ist zu beachten, dass die Qualitätssicherung nicht mit dem Druckauftrag endet. Auch der 3D-Druckprozess wird kontinuierlich überwacht. Heutige industrielle 3D-Drucker führen permanent Prozessanalysen durch. Dabei wird überprüft, ob Unregelmäßigkeiten im Bauprozess auftreten. Stichprobenartig werden Prüfkörper mitgefertigt und getestet. Zusätzlich wird im Anschluss an den Fertigungsprozess eine 100-Prozent-Sichtprüfung des 3D-gedruckten Prothesenfußes durchgeführt. Weitere Kontrollen erfolgen nach der Nachbehandlung, dem Färben, der Montage sowie vor und nach kurzen Funktions- und Belastungstests. Alle diese Herstellschritte erfolgen innerhalb von 5 bis 10 Werktagen.

Dies zeigt bereits heute, welche Auswirkungen digitale Produktentwicklung und additive Fertigungsverfahren auf die Prothesenwelt haben können. Geprüfte Qualität und CE-Kennzeichnung waren bislang Serienprodukten vorbehalten. Nun wird auch die Sicherheit individueller Produkte quantifizierbar.

9.3.4 Ausblick

Damit Unternehmen insgesamt wettbewerbsfähig bleiben, müssen sie neue Geschäftsfelder entwickeln. Bereits heute ist abzusehen, dass die additive Fertigung neben der technischen Optimierung von Bauteil-Design, Prozess und Produktionsabläufen eine zentrale Rolle bei der digitalen Transformation ganzer Wertschöpfungsketten in vielen Unternehmen spielen und diese damit grundlegend verändern wird. Additiv gefertigte Bauteile erfüllen bereits die verschiedensten Anforderungen aus unterschiedlichen Industrien. Zukünftig gilt es, diese Vorteile weiter auszubauen, indem sie zum Beispiel durch die Integration von Sensoren zu intelligenten Bauteilen werden. Das Ziel: Eine vollständig integrierte Datenerzeugung und Sensorik, die aus additiv gefertigten Bauteilen smarte, in höchstem Maße kundenspezifische Anwendungen macht.

Besonders wichtig ist es, zunächst die benötigten intelligenten Bauteile zu definieren und zu konzipieren. Ist dies geschehen, geht es in den nächsten Jahren um die Integration der additiven Fertigung in die höchst flexiblen, digitalen Produktionsstätten der Zukunft, unabhängig von der Industrie. Es gilt, dafür den industriellen 3D-Druck und konventionelle Fertigungstechnologien in existierenden und noch aufzubauenden Fertigungsumgebungen optimal miteinander zu verbinden. Bauteildaten liegen in einer solchen Produktionsumgebung vom Design über die Herstellung bis hin zum intelligenten Bauteil vor bzw. können über den Lebenszyklus des Bauteils gesammelt werden. Am Ende liefert die digitale Innovationskette wertvolle Informationen, mit denen iterative Verbesserungen vorgenommen werden können. Das Ziel: Effizienzsprünge über Unternehmensgrenzen hinweg und

Steckbriefe für Kunststoffe in der Medizintechnik

Madlen Himmel-Saar (M. Eng.) und Prof. Dr.-Ing. Stefan Roth,
Angewandte Kunststofftechnik, Hochschule Schmalkalden

Um die Werkstoffauswahl für Produkte der Medizintechnik zu erleichtern, sollen im Folgenden die wesentlichen Eigenschaften der Kunststoffe für die Medizintechnik, auch Medical-Grade-Plastics genannt, übersichtlich in Form von Steckbriefen präsentiert werden. Hierbei wird auf die am häufigsten in Medizinprodukten eingesetzten Kunststoffe eingegangen, wobei der Fokus auf die Anwendung in sterilisierbaren Produkten gerichtet ist.

Neben den Eigenschaften des Kunststoffes werden typische Anwendungen genannt sowie auch Eigenschaften wie Sterilisation und Verarbeitbarkeit aufgeführt. Bei der Betrachtung der mechanischen Eigenschaften wurde sich auf unverstärkte Typen der jeweiligen Polymerart beschränkt. Generell können durch Zugabe von Verstärkungsstoffen wie Glas- oder Carbonfasern die Eigenschaften insbesondere Steifigkeit und Festigkeit erhöht werden. Zur besseren Vergleichbarkeit der Grundpolymere soll dieser Einfluss aber hier nicht berücksichtigt werden.

Beispiele von Handelsbezeichnungen und typische Materialkosten komplettieren den Steckbrief. Es sei erwähnt, dass die Materialkosten letztendlich von vielen Faktoren wie Rohölpreis, Abnahmemengen, Nachfrage und Verfügbarkeit abhängen. Daneben wirkt sich auch der Verwendungszweck des Materials im Medizinprodukt auf den Preis auf. So werden beispielsweise für Materialien zur Verwendung in Implantaten weitaus höhere Materialpreise mit Hinweis auf das besondere Risiko gefordert. Ein Kunststoff für Implantate kann dabei leicht ein 4...5-faches des üblichen Marktpreises kosten. Materialpreise für derartige Anwendungen wurden hier aber nicht mit betrachtet. Die hier gemachten Angaben geben ungefähre Preisspannen für Kunststoffe für medizinische Anwendungen auf dem Stand zu Beginn des Jahres 2019 wieder. Dadurch soll ein Vergleich der Kunststoffarten gegeneinander ermöglicht werden.

Tabelle 12.1 Steckbrief Polyvinylchlorid

Polyvinylchlorid (PVC)	
Eigenschaften	Transparenter, amorpher Thermoplast. PVC-U (engl.: unplastified, ohne Weichmacher) zeichnet sich durch relativ hohe mechanische Festigkeit, Steifigkeit und Härte sowie durch relativ geringe Kriechneigung aus. Durch Zugabe von Weichmacher kann die Flexibilität von PVC eingestellt werden. Mit einem Anteil von 20...40% Weichmacher ist eine Härte von ca. 65...85 Shore A erreichbar. Dabei kann der Weichmacher mit zunehmender Alterung aus dem Material an die Oberfläche migrieren. Als Weichmacher wurde bisher Dioctylphthalat (DOP bzw. DOTP) verwendet. DOP steht in Verdacht der fortpflanzungsschädigenden Wirkung für den menschlichen Organismus und ist mittlerweile durch unbedenklichere Weichmacher auf Esterbasis wie DEHT, TOTM, ATBC oder ASE ersetzt worden.
Anwendung	Aufgrund seines guten Preis-Eigenschafts-Verhältnisses und der Möglichkeit der gezielten Materialeinstellung findet PVC in der Medizintechnik eine breite Anwendung. PVC-P wird als Material für Anwendungen, die besondere Transparenz und Flexibilität erfordern, eingesetzt, wie Blutbeutel, Infusionsschläuche oder Beatmungsschläuche oder auch Tropfkammern in Infusionssets. Für Langzeitanwendungen im menschlichen Körper ist es aufgrund der Weichmachermigration nicht geeignet. PVC-U wird für transparente, steife Bauteilkomponenten wie beispielsweise Konnektoren oder auch Verpackungen verwendet.
Sterilisationsarten	Eine Dampfsterilisation ist aufgrund der geringen Wärmeformbeständigkeit in der Regel nicht durchführbar. Gassterilisation (EtO) ist möglich, ebenso eine Strahlensterilisation bei entsprechender Stabilisierung der PVC-Mischung.
Verarbeitung	Die Verarbeitung erfolgt im Spritzgießen oder Extrusion, die Folienherstellung durch Gießverfahren (engl.: cast film). Die Werkzeuge müssen wegen der korrosiven Wirkung des Chlors entsprechend korrosionsfest ausgerüstet sein. Halbzeuge sind gut thermoformbar. PVC ist gut bedruckbar und durch organische Lösemittel gut klebbar. Heißsiegeln und Heizelementschweißen möglich.
Materialpreis	1,40 – 1,70 €/kg
Handelsnamen (Hersteller)	Nakan (Westlake Chemical) Vinnolit (Vinnolit) Inovyn (INEOS) Vynova (Vynova) Benvic (Benvic) Apex (Teknor Apex) Elastichem, Flexchem (Colorite)

Tabelle 12.2 Steckbrief Polypropylen

Polypropylen (PP)	
Eigenschaften	Teilkristalliner Thermoplast. Als Homopolymer PP-H mit mittlerer Festigkeit und Steifigkeit (E-Modul bis max. 1800 MPa), sowie erhöhter Temperaturbeständigkeit, dabei opak bis transluzent. Durch Copolymerisation von randomisierten Ethyleneinheiten in der Polymersynthese lässt sich ein sog. Random-Copolymer (PP-R) erzeugen und dabei die Transparenz erhöhen, wobei die Elastizität zunimmt. PP ist chemisch inert, daher sehr gut biokompatibel und ebenfalls sehr chemikalienbeständig.

Index

A

Abbau (im menschlichen Körper) 41
Abbauprodukte 44
Abnahmebedingungen 109
Acrylate 132
Acrylnitril-Butadien-Styrol (ABS) 179, 186
Active Implantable Medical Device
 Directive, AIMDD, 90/385/EWG 68
Additive Fertigung 141
Additive (Kunststoff) 160
Agar 50
Agardiffusion 50
aktive implantierbare medizinische
 Geräte 24
Akzeptanzgrenzen 68
Alterung von Kunststoffen 86
Analysephase 70
Änderungsanzeige 90
Änderungsmanagement 92
Anforderungen 66
Angewandte Kunststofftechnik 175
antimikrobielle Beschichtung 21
Arzneibuch 93
Arzneimittel 18
Arzneimittelgesetz 20
Arzneimittelrichtlinie 19
Arzneimittelzulassungsbehörde 21
ASE 184
ATBC 184
Audits 27
Ausrüstung 97

B

Baumuster 30
Baumusterprüfbescheinigung 30
Bauteilfamilien 106
Bauteilspezifikationen 104
Benannte Stelle 20
Benutzeranforderungsspezifikation
 (engl.: user requirement specification,
 URS) 98
Betriebsmittel 97
Biokompatibilität 35, 39, 178
biologische Effekte 40
biologische Beurteilung 39
biologische Sicherheit 39
Biotechnologie 1
Biozid 153
Blackbox-Methode 73
Blindprobe 49
Blue Guide 23
Blut 18
Bracketing-Ansatz 106
Braunüle 8
Bridging-Approach 47
Brustimplantate 27
Bundesinstitut für Arzneimittel und
 Medizinprodukte (BfArM) 21

C

CE-Kennzeichnung 24
21 CFR Part 820 65, 68
Change-Management 90
Change-Request 90

chemische Degradation 54
chemische Information 40
chemische Charakterisierung 45
CMR-Stoffe 34
Code-of-Federal-Regulation 85
CPP
– Critical-Process-Parameter
 (Kritischer Prozessparameter) 67, 102,
 103, 108, 110
CQA
– Critical-Quality-Attribute (Kritisches
 Qualitätsmerkmal) 103, 108, 110
Cyanacrylate 136

D

Dampfdruck 138
Definitionsphase 72
Degradation 53
DEHT 184
DeMo, Demonstrator 76
Dentalimplantate 10
Designänderung 74
Design-Dossier 29
Design-FMEA 70
Design-Freeze 75
Design-History-File (DHF) 37, 69, 73
Design-Input 70, 72
Design-Output 70, 74
Design-Process 73
Design-Review 72, 73
Design-Transfer 69, 70
Design-Validierung 70
Design-Verifikation 70
Desinfektion 26
Device-History-Record (DHR) 37
Device-Master-Record (DMR) 37
Dezimalreduktionswert 166
Diagnose 18
Diagnostik 1
Diffusionskleben 133
DIN 16742 109
DIN EN ISO 13485, 2016 65, 68
Diocetylphthalat 184
DoE 108, 110

Dokumentation 66
Dokumentenmanagementsystem 104
DOP 184
Dosis 169
DOTP 184
DQ
– Design-Qualification 75, 100, 101, 110
Dynamische Differenzkalorimetrie (DSC)
 55

E

EG-GMP-Leitfaden 56
Einrichtung 97
Einspritzgeschwindigkeit 56
EMPB 110
Empfängnisverhütung 18
Entwickler 66
Entwicklungsablauf 66
Entwicklungsakte 69
Entwicklungsbewertung 72
Entwicklungsdokumentation 29
Entwicklungseingabe 69
Entwicklungsergebnisse 69, 72
Entwicklungsphasen 69
Entwicklungsprozess 86
Entwicklung von Medizinprodukten 65
Ethylenoxid 171
Europäischen Datenbank für Medizin-
 produkte (EUDAMED) 31
93/42/EWG 65
Extraktionsbedingungen 45
Extraktionsmedien 45
Extraktionstemperatur 49
Extraktionsuntersuchungen 45

F

FAT, Factory-Acceptance-Test 76, 101,
 110
F&E 110
Fettabsaugung 18
Food and Drug Administration (FDA) 21
Formaldehyd 57
FOT, First-Out-Of-Tool 76, 101, 110

FTD 101, 110
Fügeverfahren 111
FuMu, Funktionsmuster 76
Funktionsqualifizierung 56

G

Galvanik 161
Gassterilisation 171
Gebrauchsanweisung 34
Gebrauchssicherheit 40
Generativer Fertigung 73
Generischer Produktgruppe 29
Gewebe 18
GMP 110
GMP-Anforderungen 75
Good-Manufacturing-Practice (GMP) 75,
96
Gradeinteilung der Reaktivität 52

H

Hämokompatibilität 41
harmonisierten Normen 23
Health-IT 1
Heißdampfsterilisation 168
Hersteller 2, 91
Hersteller von Medizinprodukten 66
Herstellungsprozess 97
Herzklappen 13
Hüftgelenke 11
Hüftimplantate 6
Hydroperoxid 55
Hydroperoxidradikale 55

I

I-IP, Initial-Pilot 76
Implantate 11
Implantationseffekte 41
implantierbare Produkte 26
Indikatortest 48
Individualisierte Medizin 1
Infektionen 154
Infusionspumpe 176

Infusionsregime 176
Infusionsüberleitungsgeräte 26
inkubieren 50
Intended-Use 66
intrakutane Reaktivität 41
Inverkehrbringer 2
Investigational Device Applications (IDEs)
36
In Vitro Diagnostic Directive, IVDD,
98/79/EG 68
In-vitro-Diagnostika 18
In-vitro-Modelle 42
In-vitro-Prüfverfahren 47
ionisierende Strahlung 169
IQ (Installation-Qualification) 75, 100,
101, 110
Irritation 41
ISO 10993 37
ISO 10993-1 39
ISO 10993-5 48
ISO 10993-18 44
ISO 14971 44
IVD-Richtlinie 19

K

Karzinogenität 41
Katheter 21
Klasse I 6
Klasse IIa 7
Klasse IIb 6
Klasse III 6
Kleben 131
Klebstoff 136
klinische Bewertung 31
klinische Studie 3
Kniegelenke 11
Kohäsion 132
Kombinationsprodukte 20
Kondome 10
Konformität 68
Konformitätsbewertung 18
Kontaktdauer 40
Kontaktlinsen 7, 18
Konzeptphase 73

Körperkontakt 40
 Kosmetikprodukte 18
 Kritische Prozessparameter (CPP) 60
 Kritische Qualitätsattribute (COA) 60
 Kunden-Lieferanten-Beziehung 93
 Kunststoff-Formteile 109
 Kunststoffverarbeitung 53

L

Lackierung 159
 Laserdurchstrahlschweißen 111
 Lastenheft 66
 Last-Order-Call 92
 Lebensmittel 18
 Lebenszyklus 2
 Lieferant 91
 Liefersicherheit 90, 92
 Lösungsmittel 133, 137

M

Marktüberwachung 26
 Maschinenfähigkeit 122
 Massetemperatur 56
 materialbedingte Pyrogenität 41
 Mausfibroblasten 48
 Medical Device Directive (MDD) 90/42/
 EWG 68
 Medical-Grade-Plastics 87, 183
 Medizingeräteverordnung 23
 Medizinprodukt 69
 Medizinproduktegesetz 24, 68
 Medizinproduktegruppe 69
 Medizinprodukteverordnung 1, 34
 Medizintechnik 1
 Merkmal 74
 Messfunktion 27
 Messtechnik 73
 Messunsicherheit 73
 Methylmethacrylat-Acrylnitril-Butadien-
 Styrol (MABS) 187
 MTT 51

N

Nachverfolgbarkeit 68
 Nahtmaterial 6
 Nanopartikel 156
 Negativkontrolle 49
 Neutralrot 51
 New Approach 23
 niedermolekulare Degradations- und
 Freisetzungsprodukte 54
 Notification-Period 92

O

OIT 58
 Operational Qualification (OQ) 56, 75,
 100, 101, 110
 Organisation 71
 Orthesen 142
 Oxidationsinduktionstemperatur (OIT)
 55

P

PC 180
 Personalisierte Medizintechnik 1
 Pflichtenheft 67
 Pharmakologie 1
 pharmazeutische Verpackung 85
 Phtalate 34
 physikalische Information 40
 Piercen 18
 plastische Modellierung 18
 Polyamid (PA) 189
 Polycarbonat (PC) 188
 Polyetheretherketon (PEEK) 190
 Polyethylen (PE) 185
 Polymethylmethacrylat (PMMA) 180, 187
 Polyoxymethylen (POM) 180, 188
 Polypropylen (PP) 184
 Polystyrol (PS) 178, 186
 Polyurethan (PUR) 190
 Positivkontrolle 49
 P-PT, Prototyp 76

PQ (Performance-Qualification) 75, 100, 110
Premarket Applications (PMAs) 36
Premarket Notifications (510(k)s) 36
Produktkonformitätsprüfung 30
Produktlebenszyklus 65
Produktprüfbescheinigung 30
Produktrealisierungsprozess 75
Produktspezifikationen 67
Produktvalidierung 75
Prothesen 6, 27
Prozesse 96
Prozessfähigkeit 122
Prozessgrenzen 101
Prozessparameter 53
Prozessvalidierung 75, 96
Prüfmuster 49
PVC-P 179, 184
PVC-U 184
PV (Process-Validation) 75, 100, 110

Q

Qualifizierung 95, 96
Qualitative morphologiebezogene Gradeinteilung 52
Qualitätsmanagementsystem 27
Qualitätsvereinbarung 92

R

Radikalkettenmechanismus 54
Regeln 96
Regelwerke 65
regulatorische Anforderungen 95
Reinräume 111
Restkühlzeit 56
Revalidierung 101
Rezepturkonstanz 85, 92
Richtlinie 20
Risikoanalyse 34
Risikoklasse 26
Risikoklasse IIa 6
Risikomanagement 34
Risikomanagementprozess 39

Risikomanagementsystem 39
robuster Prozess 75
Rückverfolgbarkeit 2, 69

S

SAT (Site-Acceptance-Test) 76, 101, 110
Scherbeanspruchung 61
Scherung 61
Schweißen 111
Sensibilisierung 40
Serienproduktion 75
Serum 49
Sicherheits- und Leistungsanforderungen 33
Silikon 179
Silikonkautschuk (Q) 191
SOP, Start-Of-Production 76
Spezifikationen 68
Spezifikationsgrenzen 75
Spritzgießprozess 97
Stakeholder-Requirements 71
Staudruck 56
Stents 12
Sterilisation 26, 41, 183
Sterilitätssicherheitsniveau 166
Sterility Assurance Level 166
Strahlensterilisation 169
Substanzen 44
Systemarchitektur 73

T

Tätowieren 18
Technische Dokumentation 27
therapeutischer Nutzen 19
Therapie 18
Therapieziele 175
thermische Degradation 54
Toleranzen 109
TOTM 184
Toxizität 41, 45
– akute systemische 41
– chronische 41
– Entwicklungs- 41

- Geno- 41
- Reproduktions- 41
- subaktue 41
- subchronische 41
- Traceability 68
- Traceability-Matrix 70
- Transplantate 18
- Trilog 24
- Tropfkammer 178

U

- Überwachung 18
- Überwachungsbewertungen 35
- Umfangsgeschwindigkeit 56
- unangekündigtes Audit 36
- URS 110
- User-Needs 70, 71

V

- Validierung 34, 69, 95
- Validierungsbericht 104
- Validierungsdaten 104
- Validierungsplan 104
- Variantenkonstruktion 74
- VDI-Richtlinie 2519 67
- VDI/VDE-Richtlinie 3694 67
- Venenkatheter 176
- Verbandsmittel 6
- Verifizierung 34, 69
- Verordnungen 20
- Verordnung über Medizinprodukte (EU) 2017/745 Medical Device Regulation (MDR) 68
- Versuchstiere 42
- VMP (Validierungsmasterplan) 101, 110
- V- oder Wasserfallmodell 70, 75
- Vortrocknung des Granulates 54
- Vortrocknungstemperatur/-dauer 56

W

- Wechselwirkung 20
- Weichmacher 34, 184
- Weiterverarbeitungsverfahren 75
- Werkstoffauswahl 183
- Werkstoffbestandteile 45
- Werkstofflieferant 44
- Werkzeug-Änderungen 108
- Werkzeug-Korrekturen 108
- wesentliche Produktanforderungen 23
- Wirkstoffe 19
- Worst-Case 106
- Worst-Case-Bedingungen 56, 101
- Wundversorgung 6

X

- XTT 51

Z

- Zellen 18, 48
- Zellkoloniebildung 51
- Zellkulturmedium 49
- Zellkulturtechniken 48
- Zelllinie L929 (Mausfibroblasten) 57
- Zentralstelle der Länder für Gesundheits-schutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG) 97
- zentralvenöser Katheter 176
- zentralvenöse Vene 176
- ZLG 110
- Zulassung 68
- Zulassung eines Medizinprodukts 67
- Zweckbestimmung 33, 66
- Zwecken 65
- Zytotoxizität 40, 48
- Zytotoxizitätsprüfungen 48