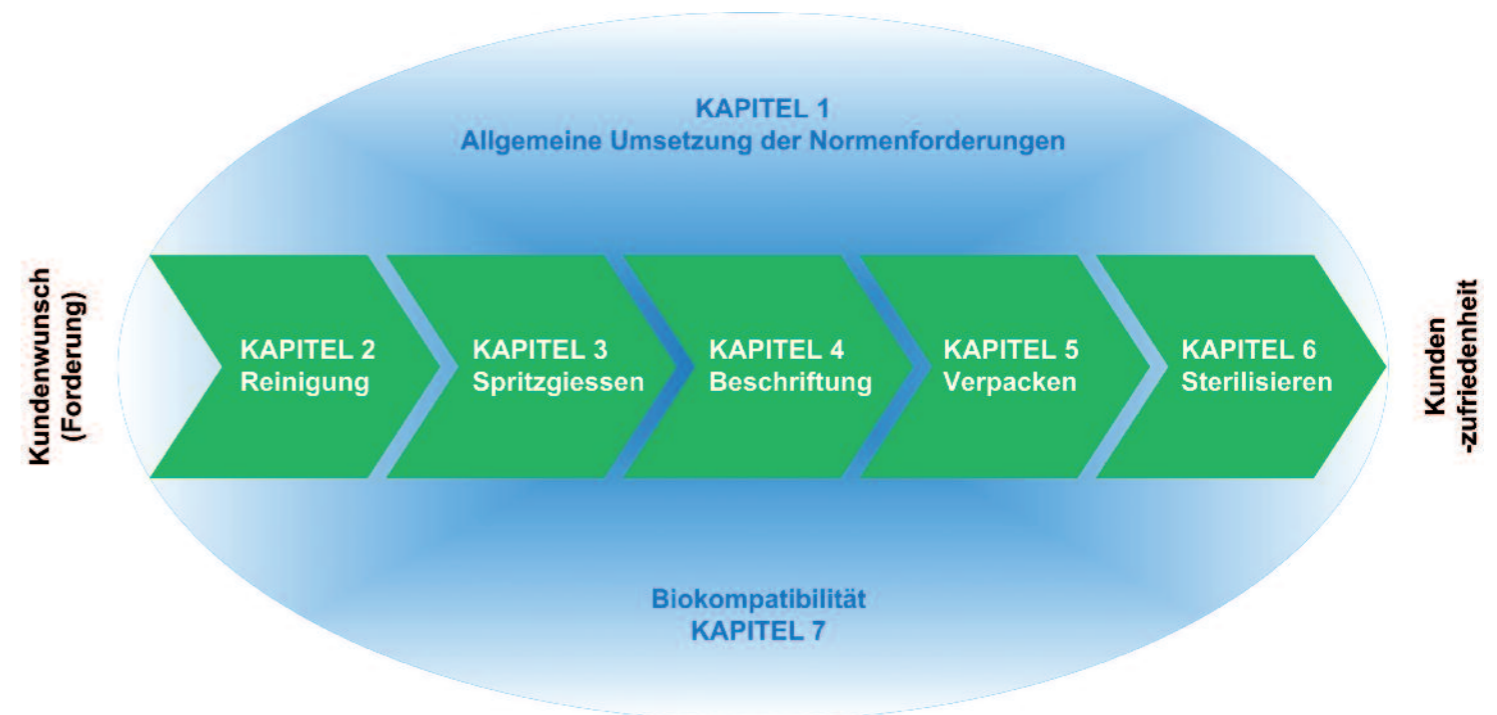


Von der Idee bis zum steril endverpackten Medizinprodukt...



... testen Sie unser Know How!

CH-9430 St. Margrethen SG
Neugrütstrasse 3 - Switzerland

Tel. + 41 (0)71-747 27 27
Fax + 41 (0)71-747 27 10

info@samaplast.ch
www.samaplast.ch



Gesetzliche Forderungen

Die SAMAPLAST AG als Zulieferunternehmen von Medizinprodukten muss sich den gesetzlichen Forderungen der europäischen Medizinprodukttrichtlinie MDD 93/42 EEC und dem Code of Federal Regulations (C.F.R.) der U.S. Food and Drug Administration (FDA) stellen.

Zur Erfüllung dieser Anforderungen ist die SAMAPLAST AG nach DIN EN ISO 13485 zertifiziert.

Ein Kernpunkt dieser Norm und der amerikanischen Vorgabe FDA 21 CFR Part 820 (Quality-System-Regulation) ist die Validierung von Prozessen, sofern diese nicht zu 100% verifiziert werden können. Beispiele für zu validierende Prozesse sind: Spritzgiess-, Reinigungs-, Verpackungs- und Sterilisationsprozess sowie kleben, schweissen oder laserbeschriften.

Allgemeines zur Prozessvalidierung

Die Validierung eines Prozesses beabsichtigt zu beweisen, dass die Anwendung eines Verfahrens unter vorgegebenen Umständen konsequent zu Produkten führt, welche die vorher festgelegten Anforderungen erfüllen.

Die Umsetzung der Prozessvalidierung bei SAMAPLAST AG erfolgt anlehnend an nachfolgende Standards, bzw. Leitfäden:

- GHTF-Dokument „Quality Management Systems - Process Validation Guidance“
- FDA-Guideline „General Principles of Process Validation“
- PICs/GMP-Guide „Guide to Good Manufacturing Practice for Medical Products“

In der Offertphase werden durch die SAMAPLAST AG mittels dem Dokument „Klassifizierungs- und Verantwortlichkeits-Matrix“ die Prozesse, welche für die Herstellung des Medizinproduktes zu validieren sind, vordefiniert und im Zuge der Projektphase gemeinsam mit dem Kunden mittels Entscheidungsmatrix bestimmt.

Grundvoraussetzungen (Rahmenbedingungen) für die Durchführung der Validierung sind, dass eine GxP-Umgebung umgesetzt ist, die Haupt- und Nebenanlagen qualifiziert sind, die Prozesssoftware validiert ist und die notwendigen Instrumente bzw. Messsysteme kalibriert sind oder ein Fähigkeitsnachweis mittels MSA (Messsystemanalyse) erbracht wurde. Aus diesen Forderungen ergeben sich folgender Prozessaufbau und entsprechende grundlegende Anforderungen:

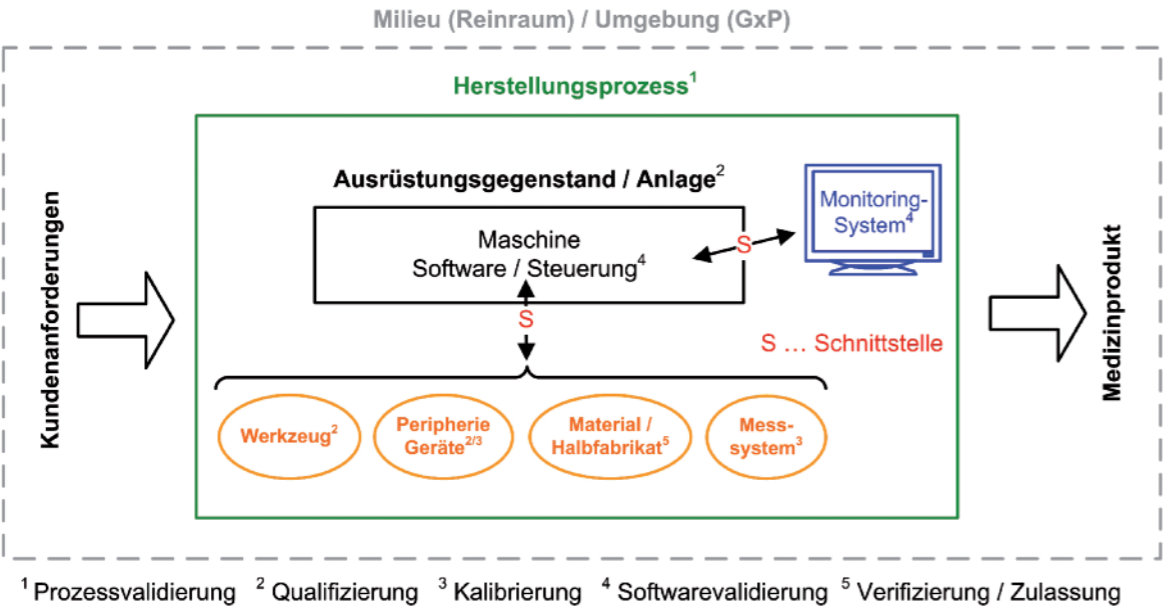


Abbildung 1: Prozessaufbau und grundlegende Anforderungen (Rahmenbedingungen)

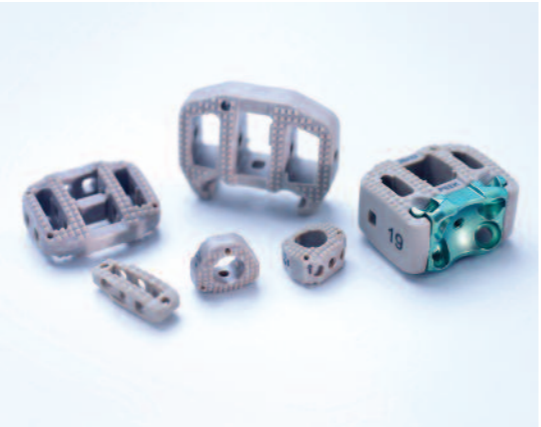


Bild 1: PEEK-Cages

Qualifizierung von Maschinen, Anlagen und Ausrüstungsgegenständen

Die Qualifizierung dient dem dokumentierten Nachweis, dass die Maschinen GMP- und spezifikationskonform entworfen, installiert sowie geprüft wurden und funktionieren.

Die Umsetzung der Qualifizierung bei SAMAPLAST AG erfolgt mittels nachfolgendem Qualifizierungs-Modell. (Abb. 2)

Die Basis bildet dabei die Durchführung einer Risikoanalyse zur Identifizierung der kritischen Funktionen (GxP-Relevanz), Festlegung der Anforderungen (URS) und des Qualifizierungsumfangs (Qualifizierungsplan).

Im Zuge der Designqualifizierung (DQ) werden die Anforderungen des Anwender-Lastenhefts (URS = Anforderung des Nutzers) gegen die des Pflichtenhefts geprüft.

Nach dem Bau der Maschine oder der Anlage erfolgt die Abnahme beim Lieferanten im Zuge des Factory Acceptance Test (FAT) und sofern notwendig die Abnahme bei SAMAPLAST AG mittels Site Acceptance Test (SAT). Anschliessend wird die Installationsqualifizierung (IQ) am endgültigen Aufstellungsort durchgeführt.

Danach wird bei der Funktionsqualifizierung (OQ) geprüft, dass die Anlage wie geplant arbeitet und die ordnungsgemässe Funktion über die gesamte Spannweite der prozesskritischen Parameter, welche im Zuge einer Risikoanalyse ermittelt wurden, gewährleistet ist.

Mit dem Qualifizierungsbericht (QR) wird die Maschine in Betrieb genommen und in das Wartungs- und Requalifizierungsprogramm integriert und unterliegt bis zur Ausserbetriebnahme dem Change-Management.



Bild 2: Reinraum 2 SAMAPLAST AG

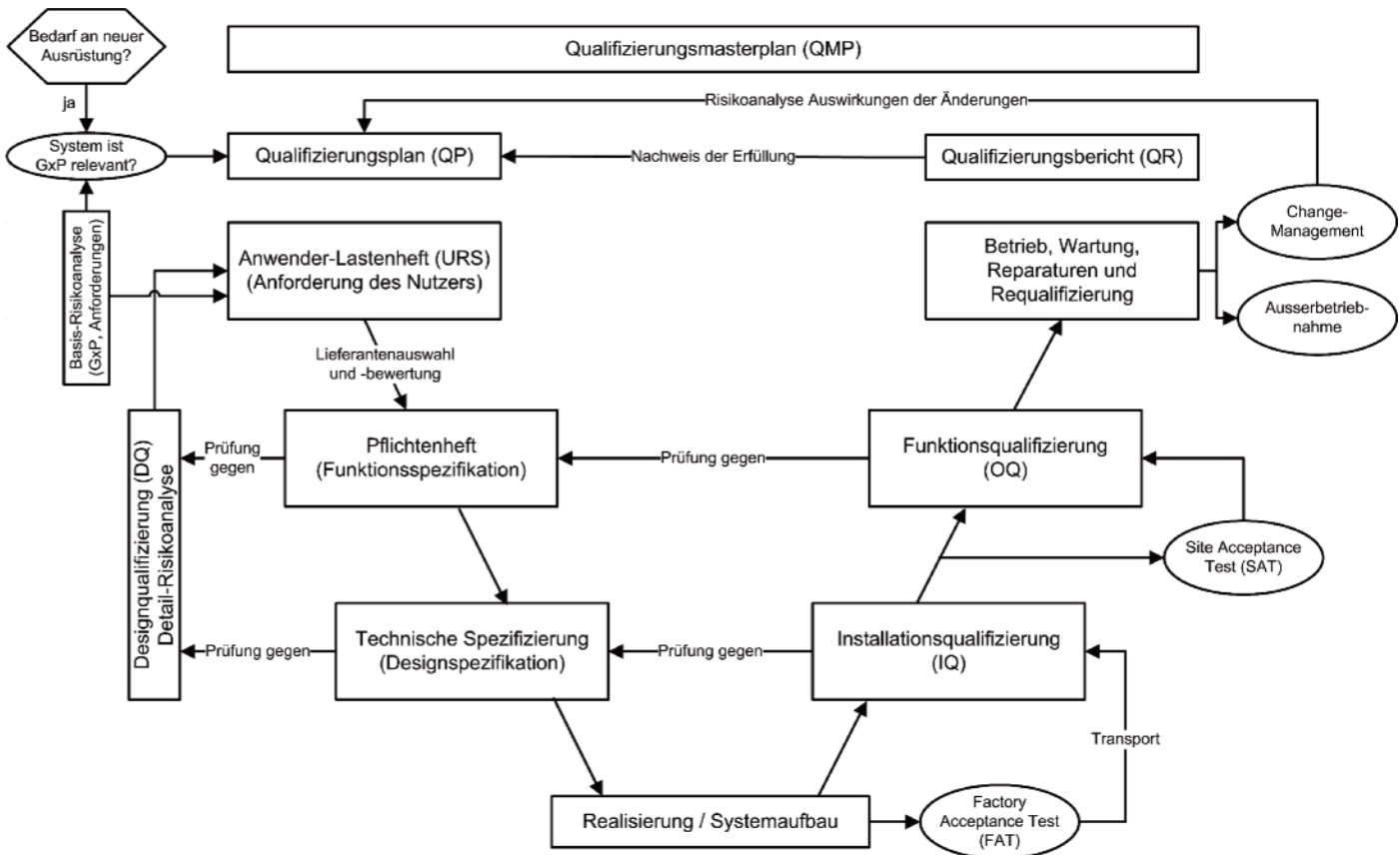


Abbildung 2: Qualifizierungs-Modell

Prozessvalidierung - allgemeine Umsetzung

Die Prozessvalidierung dient dem dokumentierten Nachweis, dass der Herstellungsprozess dauernd ein Medizinprodukt erzeugt, welches die vorgegebenen Anforderungen erfüllt.

Die Umsetzung der Validierung bei SAMAPLAST AG erfolgt mittels nachfolgendem Validierungs-Modell. (Abb. 3)

Die Basis bildet dabei die Durchführung einer Prozess-Risikoanalyse zur Ermittlung des Validierungsumfangs (Validierungsplan), welche aufbauend auf die Design-FMEA vom Kunden zusammen mit diesen durchgeführt wird.

Im Zuge der Installationsqualifizierung (IQ) wird der Qualifizierungs- und Kalibrierstatus der Haupt- und Nebenanlagen, die Umsetzung der Software-Validierungen und die Freigabe der Rohmaterialien (z.B.: Kunststoff-Granulate) geprüft.

Bei der Funktionsqualifizierung (OQ) werden die Prozessparameter unter Worst-Case-Bedingungen („schlimmster Fall“) mit Hauptaugenmerk auf die Fähigkeitsuntersuchung der Maschine durchleuchtet, um maschinenbedingte Einflüsse auf den Herstellungsprozess festzustellen. Anschliessend wird bei der Leistungsqualifizierung (PQ) der Nachweis der langfristigen Prozessstabilität mit Berücksichtigung der Prozessschwankungen üblicherweise von mindestens drei Produktionschargen erbracht.

Mit dem Validierungsbericht (VR) wird der Herstellungsprozess eingeführt (inklusive Schulung des Personals) und unterliegt bis zum Produkt Phase-Out dem Change-Management.

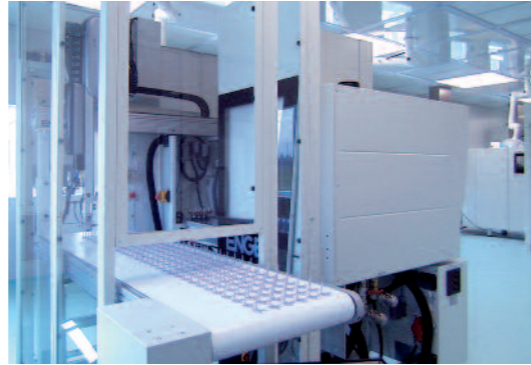
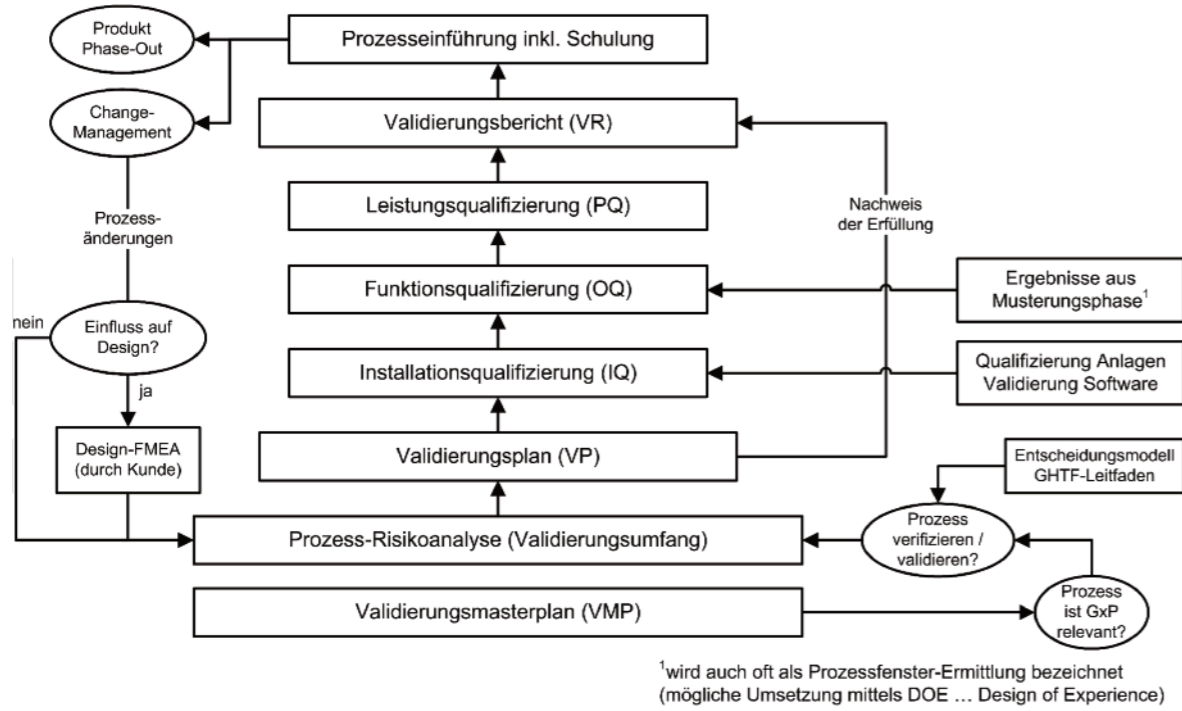


Bild 3: Reinraumproduktion SAMAPLAST AG



¹wird auch oft als Prozessfenster-Ermittlung bezeichnet (mögliche Umsetzung mittels DOE ... Design of Experience)

Abbildung 3: Validierungs-Modell

Softwarevalidierung der Prozesssoftware

Für den dokumentierten Nachweis, dass die eingesetzte Software inklusive Schnittstellen gemäss den Spezifikationen arbeitet, werden diese vor Durchführung der Prozessvalidierung anlehnd an den GAMP5-Leitfaden validiert.

Der Validierungsaufwand für die Software-Validierung wird mit der Einteilung der Software und Hardware in die GAMP-Kategorien und anschliessender Risikoanalyse bestimmt und im Validierungsplan (VP) festgelegt.

Nach Umsetzung und Freigabe der einzelnen Validierungsphasen, die Installationsqualifizierung (IQ), die Funktionsqualifizierung (OQ) und die Leistungsqualifizierung (PQ) wird die Software mittels Validierungsbericht (VR) für den Betrieb freigegeben und in das Change-Management aufgenommen.

Frei von Bearbeitungsrückständen durch Ultraschallreinigung

Für die Herstellung von Spritzgiesswerkzeugen sind spanabhebende Fertigungsverfahren wie zum Beispiel Fräsen, Bohren, Schleifen, aber auch der Einsatz von Technologien wie die Funken- und Draht-Erosion notwendig.

Dabei werden Schmier- und Kühlstoffe und verschiedene Substanzen wie z. B. das Dielektrikum für die Erosion benötigt.

Diese Medien, aber auch Öle für die Konservierung von Spritzgiesswerkzeugen und die für den Reinigungsprozess verwendeten Reinigungsmittel, müssen vor Verwendung des Spritzgiesswerkzeuges rückstandsfrei entfernt werden, damit sie die Qualität der Medizinprodukte nicht beeinträchtigen und dadurch die Patientensicherheit nicht gefährden.



Bild 4: US-Reinigungsanlage

Die rückstandsfreie (= frei von Bearbeitungsrückständen) Entfernung von chemischen Verunreinigungen aus der Herstellung, Lagerung bzw. Konservierung und Reinigung von Spritzgiesswerkzeugen wird bei SAMAPLAST AG mittels validiertem Ultraschallreinigungsprozess erreicht.

Nachfolgende Phasen wurden im Zuge der Validierung umgesetzt:

- Definition der Worst-Case-Verschmutzungen, -Parameter und -Produkte
- Bestimmung der Analyseverfahren/Untersuchungsmethoden (inklusive Validierung)
- Bestimmung der zulässigen Grenz- und Alarmwerte
- Erbringung des Tauglichkeitsnachweises (OQ und PQ)
- Monitoring

Anschliessend ist das Prinzip der Ultraschallreinigungsprozess schematisch dargestellt:

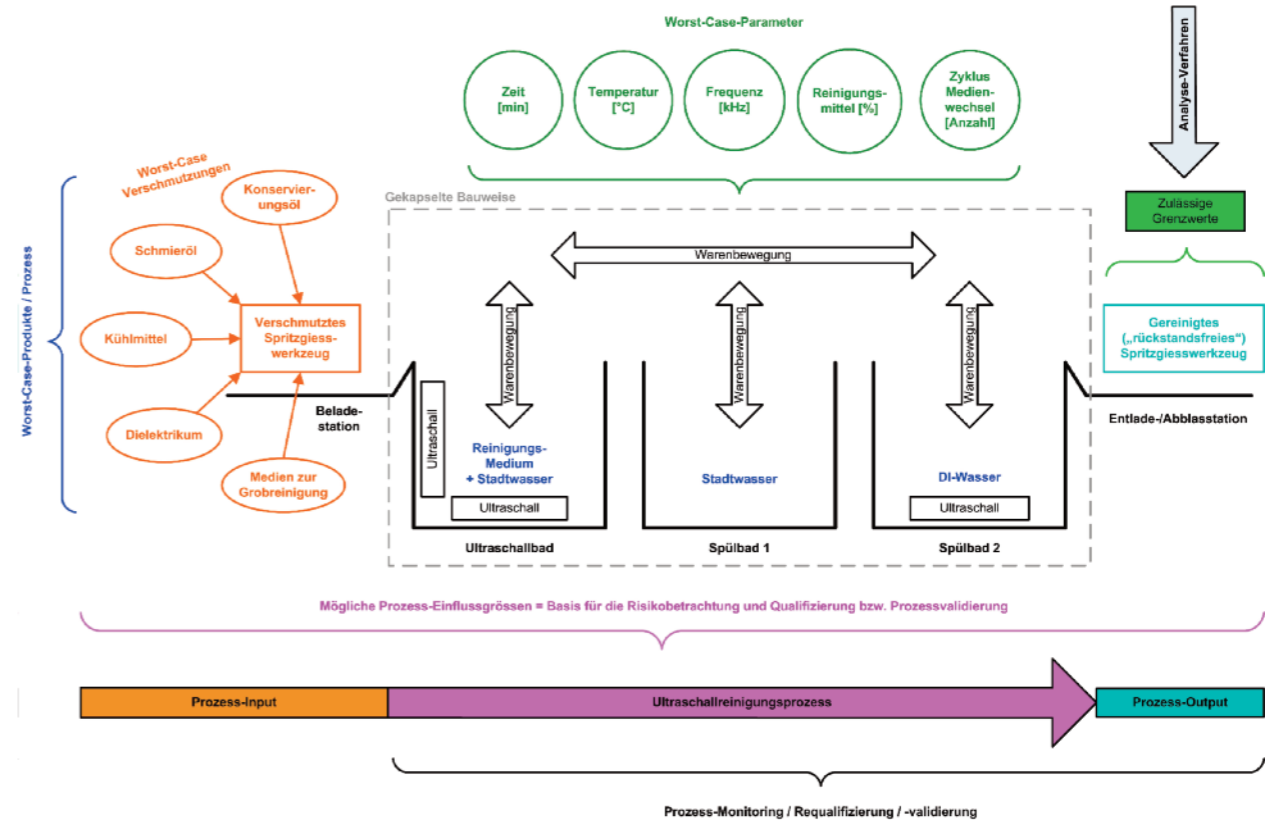


Abbildung 4: Prinzip des Ultraschallreinigungsprozess

Reinigung (Waschen oder Spülen) von Komponenten oder Medizinalprodukten

Für das Waschen und Spülen mit unserer Reinigungsanlage HAMO T-21 wird ausschliesslich HPW-Wasser gemäss gültiger Europäische Pharmakopöe verwendet, welches mit unserem qualifizierten Christ-Reinstwassersystem hergestellt wird.

Zur Aufbereitung von Wasser in Highly Purified Water (HPW) werden folgende Phasen durchlaufen:

- Vollständige Enthärtung
- Umkehrosmose und nachgeschaltetem elektrischen Mischbett und Ultrafiltration mittels Sterilfilter
- Lagerung im Reinstwassertank und keimfreihalten mit Ozon
- Vor Entnahme Abbau des Ozon mittels UV-Anlage

Zusätzlich zur Qualifizierung (DQ/FAT/IQ/SAT/OQ) wurde der Wasseraufbereitungsprozess nach dem Stand der Technik, mit Betrachtung der nachfolgend aufgeführten Worst-Case-Parameter, welche auch im Zuge des regelmässigen Monitoring überprüft werden, validiert.

- Leitwert bei 20°C ≤ 1,1 oder bei 25°C ≤ 1,3 µS/cm
- TOC < 500 ppb (0,5 mg/l)
- Mikroorganismus < 10 KBE/100ml
- Nitrat ≤ 0,2 ppb
- Bakterien-Endotoxine < 0,25 EU/ml



Bild 5: HPW-Wasseraufbereitungsanlage

Medizinprodukte oder Teile für die Reinraum-Fertigung aus Titan, POM, PEEK, PPSU etc. werden mit der qualifizierten Reinstwasser-Waschmaschine HAMO T-21 mit Schleusenfunktion gereinigt.

Für die definierten Standard-Reinigungsprozesse (Spülen und Waschen) für Metall- oder Kunststoffteile wurde eine Reinigungsvalidierung nach den GMP-Anforderungen durchgeführt.

Im Zuge dieser Validierung wurden folgende Einflussgrössen betrachtet, für jene Worst-Case-Szenarien (WCS) gefahren wurden:

- Reinheitsgrad der Produkte vor Reinigung
- Worst-Case-Produkte und -Position (auf Produkt)
- Worst-Case-Beimpfungs-Position
- Reinigungs-Equipment
- Befüllungsgrad der Reinigungsanlage

Die Prozess-Tauglichkeit im Zuge der Prozessvalidierung der einzelnen WCS wurden anhand nachfolgender Analyse-Methoden bzw. Parameter bestätigt:

- Visuelle Kontrolle auf Trockenheit
- Leitwert
- Chemische Rückstände auf dem Produkt
- Mikrobiologischer Status (Bioburden)
- Nachweis von Bakterien-Endotoxine mittels LAL-Test
- Zytotoxizitätsprüfung nach ISO 10993-5



Bild 6: Reinstwasser-Reinigungsanlage

Risikobasierter Ansatz der Prozessvalidierung des Spritzgiessprozesses

Aufgrund der Produktvielfalt, welche die SAMAPLAST AG für ihre Kunden im Spritzgiessverfahren herstellen darf, hat diese einen risikobasierten Ansatz für die Umsetzung der Prozessvalidierung des Spritzgiessprozesses entwickelt, welcher unter Einbeziehung von wirtschaftlichen Aspekten und der Betrachtung des Projektumfangs und -art erarbeitet wurde.

Im Zuge einer kundenneutralen Grundlagenvvalidierung hat die SAMAPLAST AG den Nachweis erbracht, dass der Spritzgiessprozess grundlegend als valide betrachtet werden kann, sofern die notwendigen Rahmenbedingungen für die Prozessvalidierung (siehe Abb. 1) eingehalten werden.

Auf Basis dieser Erkenntnis kann auf Grundlage der Design-FMEA des Kunden, der Prozess-FMEA aus der Grundlagenvvalidierung und der potentiellen Auswirkung auf die Patientensicherheit und Produktqualität eine wirtschaftliche projektbezogene Prozessvalidierung (ohne PQ) mit Referenzierung auf die Grundlagenvvalidierung durchgeführt werden.

Sofern dies nicht möglich ist, muss eine Validierung mit spezifischen Kundenprojekt gemäss dem Stand der Technik vollumfänglich durchgeführt werden.

In der folgenden graphischen Darstellung sind zum einen das Vorgehen der Grundlagenvvalidierung des Spritzgiessprozesses allgemein aufgeführt, zum anderen Möglichkeiten für die Umsetzung von Kundenprojekten dargestellt:



Bild 7: Dentalteile

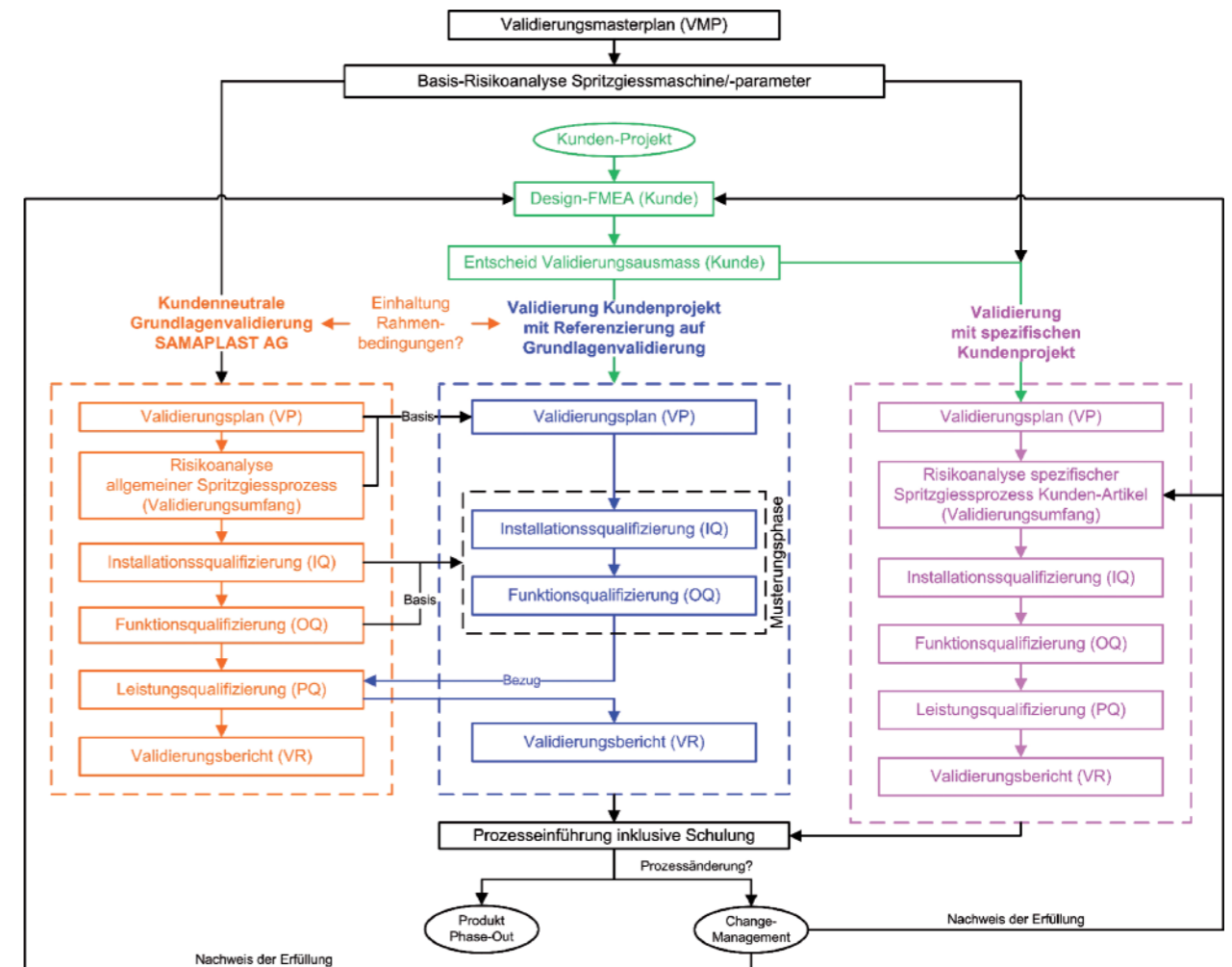


Abbildung 5: Modell zum risikobasierten Ansatz der Prozessvalidierung des Spritzgiessprozesses

Kennzeichnung und Beschriftung von Medizinprodukten mittels Laserung

Im Reinraum der ISO-Klasse 7 (in operation) wird nebst der Herstellung von Spritzgussteilen auch die Laserbeschriftung von Medizinprodukten mit CE-Kennnummer, Chargen-Nummer etc. zur eindeutigen Identifikation und Rückverfolgbarkeit gemacht.

Mit den qualifizierten Anlagen, welche im Vektor-Verfahren arbeiten, werden nebst der Kennzeichnung auch Beschriftungen wie z.B. Logos für Marketing-Zwecke auf den verschiedensten Materialien aufgebracht.

Die Einhaltung der Qualitätskriterien, wie z.B. die Lesbarkeit, werden im Zuge des Monitoring (IPC) geprüft. Die Aufrechterhaltung der Biokompatibilität (Abriebproblematik) nach der Laserbeschriftung wurde im Zuge von Prozessvalidierungen an verschiedensten Materialien nachgewiesen.

Im Zuge der Validierung wurden folgende Einflussgrößen betrachtet, für jene Worst-Case-Szenarien (WCS) gefahren wurden:

- Worst-Case-Produkte (z.B. Materialien)
- Worst-Case-Laserparameter (Intensität)
- Worst-Case-Belaserung (Fläche)

Die Prozess-Tauglichkeit der einzelnen WCS wurden anhand verschiedenster Tests aus DIN EN ISO 10993 bestätigt.



Bild 8: Lassermarkiersystem



Bild 9: Laserung eines Testkopf

US-Schweissprozess zur Verbindung verschiedener Komponenten

Mit Hilfe des Ultraschallschweissverfahrens können unterschiedliche Werkstoffe mit verschiedenen Eigenschaften zu einem Medizinprodukt miteinander verbunden werden.

Mit der Beschaffung, Installation, Inbetriebnahme und der Qualifizierung einer Ultraschallschweissanlage mit integrierter Steuerung, welche den Anforderungen des 21 CFR Part 11 entspricht, wurde die Grundvoraussetzung für das präzise, vielseitige und wirtschaftliche US-Schweissen nach definierten Bedingungen bei SAMAPLAST AG geschaffen.

Zudem wurde auf Basis einer Risikoanalyse im Zuge der Prozessvalidierung der dokumentierte Tauglichkeitsnachweis erbracht, dass der Ultraschallschweissprozess über einen längeren Zeitraum unter Berücksichtigung von Prozessschwankungen reproduzierbar Kunststoffteile zusammen schweisst.

Bei der Durchführung der Validierung wurden folgende Einflussgrößen betrachtet, für jene definierte Worst-Case-Szenarien (WCS) gefahren wurden:

- Amplitude (Schwingungsweite)
- Schweiss- und Triggerkraft
- Schweissweg
- Schweiss- und Haltezeit

Die Prozess-Tauglichkeit der einzelnen Worst-Case Szenarien wurden anhand verschiedenster Prüfverfahren/Tests bezogen auf die kritischen Merkmale des Produktes oder der Produktgruppe bestätigt.



Bild 10: Ultraschallschweissanlage



Bild 11: C-Port^{CT}-Kathetersystems

Endverpackung sterilisierbarer Medizinprodukte

Gemäss MDD 93/42 EEC Anhang I sind Medizinprodukte so auszulegen, herzustellen und zu verpacken, dass sich ihre Einsatzmerkmale und -leistungen während der Lagerung und des Transportes unter Berücksichtigung der Information des Herstellers nicht ändern.

Zur Erfüllung dieser Forderungen wurden die Verpackungsanlagen qualifiziert (DQ/FAT/IQ/SAT/OQ) und der Verpackungsprozess in Bezug auf die Siegelungsparameter nach ISO 11607-2 durch unsere Verpackungsspezialisten validiert (IQ/OQ/PQ).

Zur Minimierung des Zeitaufwandes und der Kosten beim Entwicklungsprozess bzw. Projektmanagement hat die SAMAPLAST AG Standard-Medizinal-Verpackungen für Beutel und Blister verschiedener Grössen und Materialien bestimmt und für diese die Siegelparameter validiert.

Damit das Risiko bei der Durchführung der Verpackungsvalidierung der Endverpackung verringert wird, wurde die Wirksamkeit und Reproduzierbarkeit des Heiss-Siegelprozesses zusätzlich unter Berücksichtigung des Einflusses der Sterilisation und Echzeit-Alterung für die einzelnen Verpackungen nachgewiesen.



Bild 12: Verpackungsmaschine

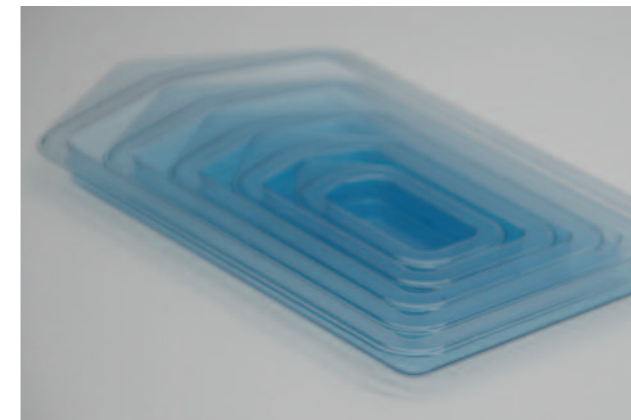


Bild 13: Validierte Standard-Verpackung Blister



Bild 14: Verpackungsbeispiele

Validierte Standard-Verpackungen

Bei der Definition der Standardverpackungen wurde darauf geachtet, dass Verpackungsgrößen und -arten gewählt wurden, welche ein breites Artikel-Portfolio und entsprechende Sterilisationsarten abdecken.

Standard-Medizinal-Verpackungen BEUTEL

Material	Größen
OPA-PE-Peel	45 x 95 mm bis 250 x 500 mm
OPA-SiO _x -PE-Peel	85 x 150 mm bis 200 x 380 mm
OPA Alu-PE-Peel	45 x 110 mm bis 250 x 500 mm
Tyvek Peel-Schlauchbeutel	Breite 70 mm bis 400 mm

Tabelle 1: Standard-Medizinal-Verpackungen BEUTEL

Standard-Medizinal-Verpackungen BLISTER

Material	Größen
Blistermaterial PETG	L=67.5 bis 179.5 mm
Siegelfolie medizinisches Tyvek	B=35 bis 103 mm
	H=max. 85 mm

Tabelle 2: Standard-Medizinal-Verpackungen BLISTER

Die Umsetzung der Phase 1 „Validierung Siegelprozess“ (Abb. 6) aus der Verpackungsvalidierung Endverpackung kann entfallen, sofern eine validierte Standardverpackung verwendet werden kann. Dadurch wird der zeitliche und finanzielle Aufwand deutlich verringert.

Verpackungvalidierung Endverpackung

Das Ziel der Verpackungsvalidierung ist der dokumentierte Nachweis, dass die spezifischen Anforderungen (Sterilität und Funktion) des endverpackten Medizinproduktes über den gesamten Lebenszyklus, das heisst bis zum Anwendungszeitpunkt, erfüllt ist.

Zur Umsetzung der Anforderungen bei der Verpackungsvalidierung hat die SAMAPLAST AG anlehnend an ISO 11607 ein Validierungskonzept erarbeitet, welches sich in vier Phasen einteilt:

- Phase 1: Validierung Siegelprozess
- Phase 2: Stabilitätsvalidierung
- Phase 3: Haltbarkeits-Validierung 1
- Phase 4: Haltbarkeits-Validierung 2

Dieses Standard-Konzept dient als Leitfaden zur Bestimmung des projekt-/produktspezifischen Validierungsvorgehens und sollte zur Verringerung des Risikos, und um Zeit zu sparen, bereits in der Entwicklungsphase gemeinsam mit dem Kunden geplant werden.

Die Phase 1 „Validierung Siegelprozess“ (Abb. 6) kann im Falle der Verwendung einer validierten Standard-Verpackung entfallen, da für diese Verpackungen die Siegelungsparameter nach EN ISO 11607-2 unter Berücksichtigung des Einflusses der Sterilisation und Alterung validiert wurden.

Die Phasen 2 bis 4 (Abb. 6) sollten im Zuge einer kombinierten Stabilitäts- und Verpackungsvalidierung nach ISO 11607-1, in der bezogen auf die definierte Endverpackung nachfolgende Tests oder Teile davon, in den einzelnen Test-Phasen durchgeführt werden.

Diese Tests werden teils inhouse oder durch unsere akkreditierten Partner umgesetzt.

Testsysteme/Prüfmethoden	Standard
Umweltsimulation/Leistungstest	ISTA 1A, 2A, 3A
Drucksimulation Test	ASTM D 6653
Beschleunigte Alterung	ASTM F 1980
Visuelle Prüfung	ASTM F 1886
Peel-Test	ASTM F 88
Dye Penetration-Test	ASTM F 1929
Burst- und Creep-Test	ASTM F 1140
Bubble Emission Test	ASTM F 2096
Prüfung auf Keimdichtigkeit	DIN 58953 Teil 6

Tabelle 3: Testsysteme / Prüfmethoden

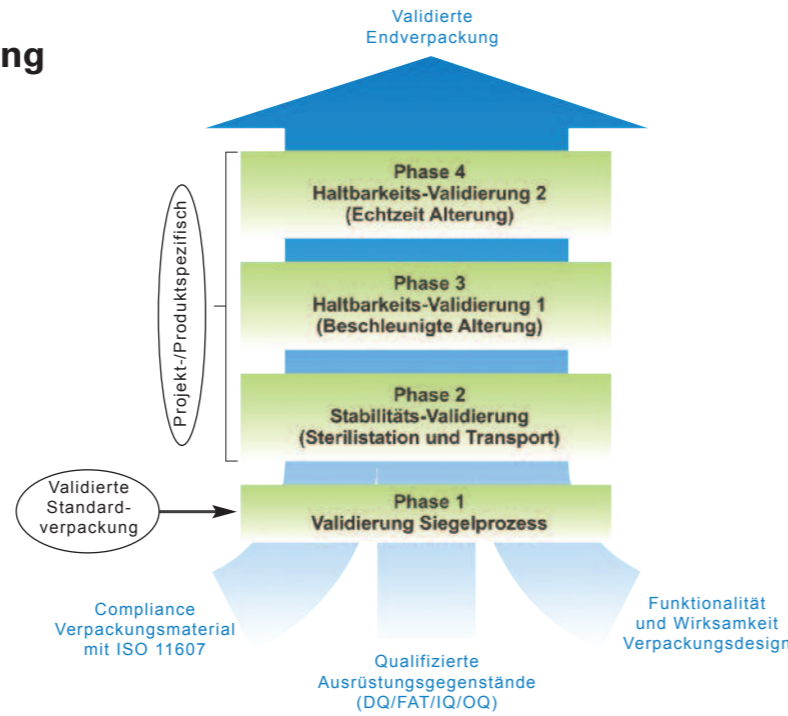


Abbildung 6: Validierungskonzept Endverpackung



Bild 15: Validierte Endverpackung (Beutel)



Bild 16: Qualifizierte Zwick-Zug-/Druckprüfmaschine

Sterilisation von Medizinprodukten

Zur Erreichung der Sterilität von endverpackten Medizinprodukten können verschiedene Verfahren angewendet werden. Zwei etablierte Verfahren sind die Sterilisation mittels Gamma-Strahlen oder Ethylenoxid (ETO).

Da eine hinreichende Sicherheit für die Sterilität von Produkten nicht durch eine Stichprobenprüfung erreicht werden kann, fordert die MDD 93/42 EEC die Validierung der Sterilisationsverfahren nach harmonisierten Normen, die den Nachweis eines Sterility Assurance Level $\geq 10^{-6}$ erbringen ($SAL \geq 10^{-6}$ bedeutet, dass sich auf 1'000'000 steriler Medizinprodukte maximal ein lebendiger Keim befindet).

Sterilisation mittels Gamma-Strahlen nach VD_{max}^{25}

Für die Durchführung der Sterilisation mittels Gamma-Strahlen schlägt die Normenreihe ISO 11137-1 bis 3 mehrere Verfahren vor. Die am meisten angewendete Methode ist das VD_{max}^{25} -Verfahren, bei dem eine gewählte Sterilisationsdosis von mindestens 25kGy angewendet wird und für Produkte mit einer Keimbelastung von ≤ 1000 anwendbar ist. Es wird in drei Phasen eingeteilt:

- Mikrobiologische Validierung (Dosis-Festlegung)
- Dosimetrische Validierung (Dose-Mapping)
- Auditing (Dosis-Überwachung)

Im Zuge der Dosis-Festlegung wird in einem Versuch bestätigt, dass mit einer Verifizierungsdosis, welche auf Basis des Hygienestatus (Bioburden) aus drei Chargen ermittelt wurde, die Sterilität für ein unsteriles Produkt erreicht werden kann.

Im Auditing wird dieses Ergebnis alle drei Monate bestätigt, sofern in diesem Zeitraum produziert wird.

Mit dem Dose-Mapping wird im Zuge von drei unabhängigen Runs die Einhaltung der definierten Bestrahlungsdosis für die vorgegebene Verpackung in allen Bereichen der festgelegten Beladung MIN und MAX bestätigt.

Sterilisation mittels Ethylenoxid (ETO) – Halbzyklus-Methode (Overkill)

Für die Durchführung der Sterilisation mittels ETO wird in den meisten Fällen das Halbzyklusverfahren nach ISO 11135-1 angewendet, welches sich in drei Phasen einteilt:

- Halb-Zyklus (half cycle) 3 Läufe
- Voll-Zyklus (full cycle) 2 Läufe
- Fraktions-Zyklus (short cycle) 1 Lauf

In der Halbzyklus-Phase wird bei drei Sterilisationen der mikrobiologische Nachweis erbracht, dass mit halber Gasexpositionszeit ein SAL von 10^{-6} bei Beladung MIN und MAX an der Worst-Case-Stelle der Produkteinheit erreicht wird.

Anschliessend wird bestätigt, dass bei zwei Sterilisationen mit voller Gasexpositionszeit mit Beladung MIN ein SAL von 10^{-6} erreicht wird, die Rückstände von ETO (ethylene oxid) und ECH (ethylene chlorohydrins) ein akzeptables Mass gemäss ISO 10993-7 aufweisen und die Funktion des Medizinproduktes und die Stabilität der Verpackung gewährleistet ist.

Ausserdem wird im Zuge eines Kurz-Zyklus mit geringer Gasexpositionszeit (= 1/6 des Vollzyklus) bei maximaler Beladung die Eignung der Prüfmethode, der Nachweis der Sterilität am „real product“ und, dass die Biologischen Indikatoren (BI) für die Routine schwieriger zu sterilisieren sind, als die Keime auf dem Produkt und deren Worst-Case-Positionen.

Zusätzlich wird über alle drei Phasen bewiesen, dass mit Beladung MIN und MAX die physikalischen Parameter über den Sterilisationszyklus gemäss Spezifikation eingehalten werden.



Bild 17: Validierte Endverpackung

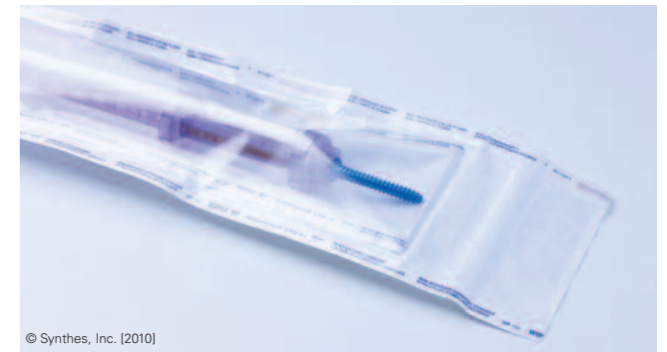


Bild 18: Validierte Endverpackung (Tyvek-Beutel)

Biokompatibilität von Medizinprodukten

Gemäss MDD 93/42 EEC Anhang I muss der Mensch vor möglichen biologischen Risiken, die sich aus der Anwendung von Medizinprodukten ergeben, geschützt werden.

Das Ausmass für die Umsetzung dieser Forderung und die Vorgehensweise ist in der Normenreihe ISO 10993-1 bis 20 geregelt. Als Basis der ISO 10993 gilt das Entscheidungsmodell aus ISO 10993-1 Bild 1, welches nachfolgend schematisch dargestellt ist:

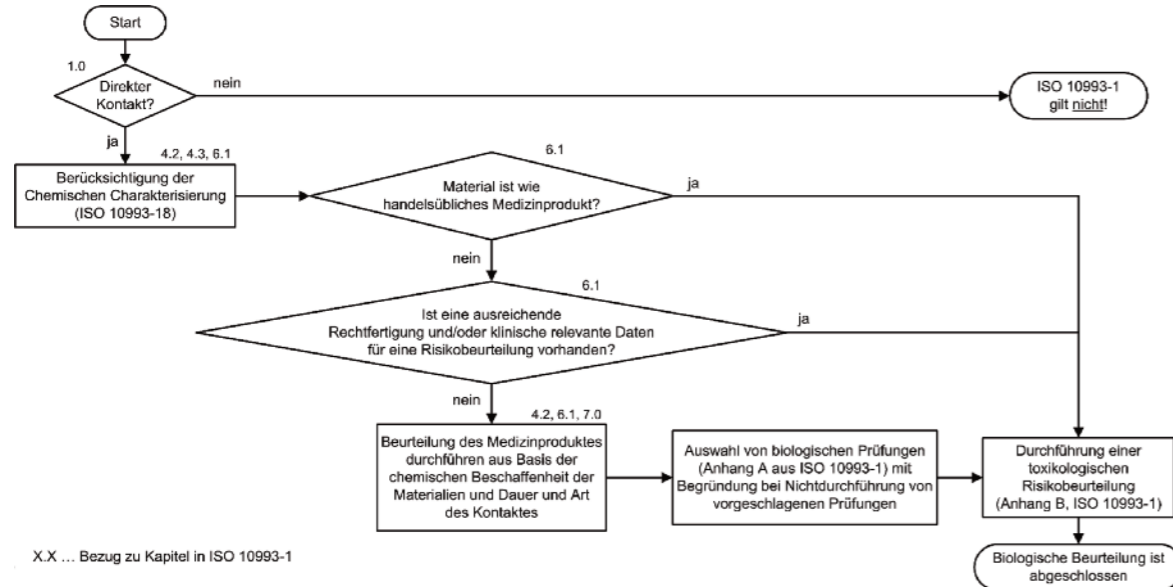


Abbildung 7: Schematische Darstellung des Entscheidungsmodells Bild 1 aus ISO 10993-1

Aus der Betrachtung der ISO 10993-1 und des Entscheidungsmodells gehen folgende Punkte hervor, welche zu beachten bzw. prüfen sind:

1. Eine biologische Beurteilung ist dann notwendig, wenn direkter Körperkontakt besteht.
2. Es sollte das Endprodukt im gebrauchsfertigen Zustand, gegebenenfalls auch das sterilisierte Produkt betrachtet werden. Die ISO 10993 ist grundsätzlich nicht für die Beurteilung von Rohmaterialien gedacht. Für diese gibt es Regularien wie z.B. USP Class VI (United States Pharmacopeia).
3. Sofern ausreichend Informationen bezüglich der chemischen Charakterisierung des Materials vorhanden sind (ISO 10993-18), das Material dem einem handelsüblichen Medizinprodukt entspricht, die gleiche chemische Zusammensetzung hat, die Herstellung und Sterilisation und der Körperkontakt gleich ist, kann nach Durchführung einer toxikologischen Risikobeurteilung die biologische Beurteilung abgeschlossen werden.
4. Sofern eine ausreichende Rechtfertigung und/oder klinisch relevante Daten (chemisch oder biologisch) für eine Risikobeurteilung vorhanden sind, kann nach Durchführung einer toxikologischen Risikobeurteilung die biologische Beurteilung abgeschlossen werden.
5. Sofern Punkt 3 oder 4 nicht zutreffen, müssen auf Grundlage der chemischen Beschaffenheit der Materialien (ISO 10993-18) sowie der Art und Dauer des Kontaktes biologische Prüfungen (siehe ISO 10993-1 Anhang I) durchgeführt werden. Nach Durchführung dieser Prüfungen und einer toxikologischen Risikobeurteilung kann die biologische Beurteilung abgeschlossen werden.

Die SAMAPLAST AG versteht sich als Partner für ihre Kunden von der Idee bis zum endverpackten Medizinprodukt und unterstützt diese zusätzlich gerne bei der biologischen Beurteilung gemäss ISO 10993 mit den akkreditierten Partnern.



Bild 19: Unterstützendes Medizinprodukt für Bio-Cages