

VDI

K

KUNSTSTOFFTECHNIK

**Kunststoffe
in der
Medizintechnik**

KUNSTSTOFFTECHNIK

Kunststoffe in der Medizintechnik

Herausgeber: VDI Wissensforum GmbH

Bibliographische Information der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliographie; detaillierte bibliographische Daten sind im Internet unter <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Bibliographic information published by the Deutsche Bibliothek

(German National Library)

The Deutsche Bibliothek lists this publication in the Deutsche Nationalbibliographie
(German National Bibliography); detailed bibliographic data is available via Internet at <http://dnb.ddb.de>.

© VDI Verlag GmbH · Düsseldorf 2016

Alle Rechte, auch das des auszugweisen Nachdruckes, der auszugweisen oder vollständigen photomechanischen Wiedergabe (Photokopie, Mikrokopie) und das der Übersetzung, vorbehalten.

Printed in Germany

ISBN 978-3-18-234346-2

VDI-Programmausschuss Kunststoffe in der Medizintechnik

Dipl.-Ing. (FH) Daniel Behrens, Clariant Masterbatches, Darmstadt
Christian Boos, Waldorf Technik GmbH & Co. KG, Engen
Herbert Busslinger, RIWISA AG, Hägglingen, Schweiz
Dr. Thomas Feldmann, DQS Medizinprodukte GmbH, Frankfurt am Main
Dipl.-Ing. Thomas Hörl MBA, KraussMaffei Technologies GmbH, München
Dipl.-Ing. Martin Itrich, 3M Deutschland GmbH, Wuppertal (Vorsitz)
Dipl.-Ing. (FH) Gerold Keller, KEBO AG, Neuhausen, Schweiz
Prof. Dr. Günter Lorenz, Hochschule Reutlingen
Prof. Dr.-Ing. Daniel Paßmann, FH Bielefeld University of Applied Sciences
Dr.-Ing. Gösta Pretel, Hoefer & Sohn GmbH, Fürth
Dr. Stefan Roth, B. Braun Melsungen AG, Melsungen
Dr.-Ing. Jörn-Eric Schulz, Balda Medical GmbH, Bad Oeynhausen
Prof. Dr. Ing. Thomas Seul, Hochschule Schmalkalden
André Stutz, Wild & Küpper AG, Schmerikon, Schweiz
Thomas Wiles, BASF SE, Ludwigshafen
Dipl.-Inf. Gerhard Würth, ARBURG GmbH + Co KG, Loßburg

Herzlichen Dank für die Unterstützung:

GOLD-Sponsor

IE Industrial Engineering München GmbH



www.ie-group.com

BRONZE-Sponsor

LPKF WeldingQuipment GmbH

Inhalt

Kunststoffprodukte lösen Anwenderprobleme

Zwischen Blut und Stahl – Einwegspritzgussteile im diagnostischen Workflow – Herausforderungen für die diagnostische Industrie und ihre Spritzgusspartner

Dr. T. Schwarz, Roche Diagnostics International AG, Rotkreuz, Schweiz

1

Kunststoffe in Unfallchirurgie und Orthopädie – Indikationsbereiche und Erfahrungen

Prof. Dr. med. K. Weise, em. o. Prof. für Unfallchirurgie,
ehem. Ärztl. Direktor Berufsgen. Unfallklinik, Universität Tübingen

9

Regulatorische Trends – Chance oder Hürde?

Dr.-Ing. S. Habibi-Naini, pheneo GmbH, Bremen

13

Daten als Kernfaktor für eine innovative Medizintechnik

Prof. Dr. A. Rossmann, Herman Hollerith Lehr- und Forschungszentrum,
Fakultät Informatik, Hochschule Reutlingen, Böblingen

23

Fortschritte bei Materialien und im Materialmanagement

PEEK als Hochleistungskunststoff in der Medizintechnik

F. Claus, Evonik Industries AG, Marl

31

Systematische Entwicklung modellbasierter Prüfungen für Medizinprodukte nach Richtlinie VDI 5703

M. Kruse, M.Sc., Dipl.-Ing. V. N. Gesche, Prof. Dr. med. S. Jockenhövel,
Abteilung Medizinische Fasersysteme, Bereich Medizinische Textilien,
Institut für Textiltechnik der RWTH Aachen

35

Nanotechnologien in der Medizintechnik

Zulassung und Implementierung neuer Nanotechnologien in der Medizintechnik – VDI Richtlinie NanoMed / VDI 5710 Entwurf

Dipl.-Ing W. Kexel, TÜV Technische Überwachung Hessen GmbH

43

Die neue ISO-Norm 10993-22 – „Guidance on Nanomaterials“

Dr. A. Poth, Eurofins BioPharma Product Testing, München

51

Herstellung und Charakterisierung von Nanopartikeln für medizinische Anwendungen <i>Dr. S. Dembski, Fraunhofer ISC, Würzburg</i>	61
Oberflächen: Wenige Nanometer moderieren die Wechselwirkung mit biologischen Systemen <i>C. Oehr, J. Barz, K. Borchers, M. Müller, Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik, Stuttgart</i>	67
Nanomaterialien in der Medizin: Es bleiben offene Fragen <i>Prof. Dr.-Ing. J. Vienken, Nephro-Solutions AG, Hamburg</i>	77
3D-Druck und Spritzgießen als komplementäre Technologien	
Fakten und Trends zur Additiven Fertigung in der Medizintechnik <i>Prof. A. Gebhardt, J. Kessler, MEng, GotheLab for Additive Manufacturing, Aachen</i>	83
Biokompatible Materialien für 3D-gedruckte Medizinprodukte <i>Dr. H. Wiese, Dreve ProDiMed Unna</i>	97
Time-to-Market bei Medizinprodukten: Herausforderungen und Potenziale des 3D-Drucks <i>Dr.-Ing. M. Schönberger, FRANK plastic AG, Waldachtal</i>	99
Ergonomie & Usability – Motoren der Produktentwicklung	
Usability 3.0 – Patientensicherheit und Wettbewerbsvorteil <i>Dipl.-Ing T. Gruchmann, Use-Lab GmbH, Steinfurt</i>	115
RFID Anwendungen in der Diagnostik und Medizintechnik <i>K. Eggmann, G. Kotyra, WEIDMANN MEDICAL TECHNOLOGY AG, Rapperswil, Schweiz</i>	123
Optimierung des Fertigungsprozesses	
Spritzgießwerkzeuge in der Medizintechnik: Nachweis richtlinienkonformer Inbetriebnahme und Produktionsabläufe <i>A. Müller (M.Eng.), Prof. Dr.-Ing. T. Seul, Hochschule Schmalkalden, Labor für Angewandte Kunststofftechnik, Schmalkalden</i>	133

Next generation vollautomatische und hochauflösende 100% Kontrolle von Stents

R. Eijck, GDO B.V., Eygelshoven, Niederlande

141

Laser-Kunststoffschweißen in der Medizintechnik – Klar-Klar-Schweißen von mikrofluidischen Anwendungen mit dem LPKF ClearJoining Verfahren

Dipl.-Ing. R. Bühring, LPKF WeldingQuipment GmbH, Fürth

149

Neue Medizinprodukte in Forschung und Entwicklung

Entwicklung einer patientenoptimierten Bandscheibentotalendoprothese – Von einer Idee zum Implantatkonzept

Dipl.-Ing. E. Krampe, Polymer Consulting Krampe, Ismaning;

Dipl.-Ing. M. Haerst, Prof. Dr. med. Dr.-Ing. habil. E. Wintermantel,

Institute of Medical and Polymer Engineering,

Lehrstuhl für Medizintechnik, TU München, Garching

163

Funktionalisierte Mikroformschläuche – Projektilinjektionstechnik für Flüssigsilikonkautschuk

Prof. Dr.-Ing. Ch. Hopmann, Dipl.-Ing. D. Kaltbeitzel,

Institut für Kunststoffverarbeitung an der RWTH Aachen, Aachen

181

Strömung und Thermodynamik im Reinraum: Wunschdenken versus Realität

Prof. Dipl.-Ing. P. Karlinger, Hochschule Rosenheim;

Prof. Dipl.-Ing. G. Dittel, Dittel Engineering

195

Ein Hauch von Atem: Flüchtige Metaboliten in der Ausatemluft – Sensorkopfkissen und Funktionstextilien

Prof. Dr. J. I. Baumbach, Fakultät Angewandte Chemie,

Hochschule Reutlingen

205

Umsetzung von Qualitätsanforderungen

Anforderungen an Medizinprodukte aus regulatorischer Sicht

M. Schäfer, Qualitätsmanagement und Produktzulassung in der Medizintechnik, Hechingen

213

Zwischen Blut und Stahl – Einwegspritzgussteile im diagnostischen Workflow

Herausforderungen für die diagnostische Industrie und ihre Spritzgusspartner

Dr. T. Schwarz, Roche Diagnostics International AG, Rotkreuz, Schweiz

Kurzfassung

Einwegspritzgussteile, die für die Probenvorbereitung und zur weiteren Analyse auf dem diagnostischen Instrument benötigt werden, stehen normalerweise nicht im Vordergrund des Interesses einer diagnostischen Firma. Nichtsdestotrotz müssen sie einerseits höchste technische Anforderungen im diagnostischen Workflow bezüglich Oberflächen, Materialkompatibilität, Masslichkeiten, eventuellen optischen Eigenschaften und Anforderungen bezüglich Kontaminationsfreiheit erfüllen, andererseits ist die zuverlässige Versorgung des Marktes mit Teilen höchster und vor allem konstanter Qualität über lange Zeiträume bei niedrigen Kosten von entscheidender Bedeutung. Dies stellt grosse Herausforderungen an die beteiligten Parteien: angefangen beim Design, über den Produktionsprozess beim Spritzgiesser und nicht zuletzt auch in der Abstimmung und Kommunikation zwischen Hersteller und diagnostischen Kunden.

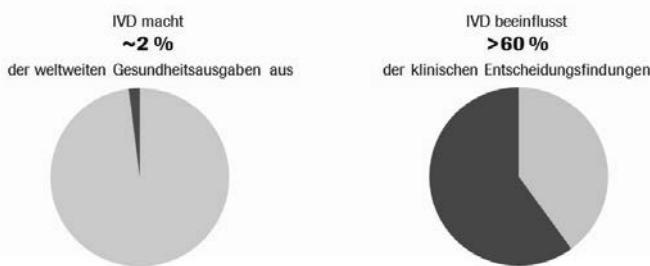
Abstract (optional)

Single use injection molded parts which are used for sample preparation and further analysis on the diagnostic instrument are normally not in the focus of a diagnostic company. Nevertheless they have to fulfill on one hand highest technical requirements in the diagnostic workflow regarding surfaces, material compatibility, measures, possible optical characteristics and requirements regarding lack of contaminants, on the other hand the reliable supply of the market with parts of highest and even more constant quality for long timeframes at low costs is of crucial interest. This poses high challenges on all parties involved, from the design, via production processes at the injection molder and not least in alignment and communication between supplier and diagnostic customer.

1. Der Mehrwert von In-vitro-Diagnostik (IVD)

Der diagnostische Workflow beginnt mit der Probennahme am Patienten und führt über die eigentliche Testdurchführung, die anschliessende Resultatauswertung letztendlich zum Behandlungsentscheid durch den Arzt. Dabei werden für den Patienten essentielle Fragen geklärt: Besteht für mich ein gesundheitliches Risiko? Welche Krankheit habe ich? Hat sich mein Zustand verschlimmert? Welches Medikament nehme ich und wirkt dieses? Die erhaltenen Informationen helfen aber nicht nur die Gesundheit der Patienten zu verbessern, sondern auch Ausgabenentscheidungen intelligent zu treffen, sowie Kosten im Gesundheitswesen zu sparen. Auch wenn In-vitro-Diagnostik nur 2% der weltweiten Gesundheitsausgaben ausmachen, werden mehr als 60% aller klinisch relevanten Entscheidungen basierend auf IVD Resultaten getroffen (vgl. Bild 1).

In-vitro-Diagnostika Tests sind seit langem die stillen Helden im Gesundheitswesen:



Quelle: European Diagnostic Manufacturers Association (EDMA) 2009

Bild 1: Während IVD nur 2% der weltweiten Gesundheitsausgaben ausmachen,

beeinflussen sie 60% der klinischen Entscheide

(Quelle: European Diagnostic Manufacturers Association (EDMA) 2009).

2. Aufbau diagnostischer Systeme und Fokus der Industrie

Abgesehen von der Probennahme, die im Rahmen dieses Vortrags nicht betrachtet wird, besteht der diagnostische Workflow aus der Probenvorbereitung, der anschliessenden eigentlichen Analyse und der Ausgabe eines finalen Ergebnisses. Diese Schritte werden auf einem oder mehreren diagnostischen Systemen, bestehend aus Instrument und Software, unter Prozessierung der Probe mit entsprechenden chemisch/biochemischen Reagenzien durchgeführt. Die erhobenen Daten werden in der Regel mithilfe einer Software in für den Arzt aussagekräftige Resultate aufbereitet. Im Zentrum des Testes stehen Resultatqualität,

Geschwindigkeit und nicht zuletzt auch Kosten. Die Entwicklung der letzten 40 Jahre ging hierbei von manuellen, über (teil-)automatisierte Testverfahren zu vollautomatisierten, modularen und integrierten Laborkomplettsystemen mit breitesten Testmenüs. Damit einhergehend haben sich die Anforderungen an die Industrie und ihre Lieferanten verändert und die Herausforderungen insgesamt erhöht.

Der Fokus und die entsprechenden Kernkompetenzen liegen in der diagnostischen Industrie auf der Entwicklung geeigneter sensitiver Reagenzien und den entsprechenden Mess- und Analyseverfahren, realisiert in den diagnostischen Systemen. Die Entwicklung dazu passender Consumables (Einwegspritzgussfertigteile) wird oft eher stiefmütterlich behandelt. Zum einen fehlt es meist an entsprechendem Know-how, Verantwortlichkeiten, Fokus und Priorisierung. Zum anderen wird der Stellenwert des Consumables im System oftmals unterschätzt und die Komplexität, sowie die Anforderungen an diese Teile - geprägt durch Erfahrungen mit Kunststoffteilen im Alltag - völlig falsch eingeschätzt.

Dieses Spannungsdreieck zwischen mangelndem Fokus einerseits, höchster funktionaler Kritikalität andererseits und drittens dem verzerrten Bild aus dem Alltag bezüglich Verfügbarkeit, Herstellbarkeit und Anforderungen, schafft für die diagnostische Industrie und ihre Spritzgussteil-Lieferanten zusätzlich ein äusserst herausforderndes Umfeld.

3. Herausforderungen

Neben diesen vor allem strukturell-historisch begründeten Herausforderungen sind die technischen Anforderungen an moderne Consumables enorm. Der technologische Fortschritt in der Diagnostik, der sich in immer sensitiveren und präziseren Systemen und damit auch in zuverlässigeren und exakteren Ergebnissen zum Wohle aller Patienten zeigt, wurde ermöglicht durch zunehmend ausgereiftere, aber auch neuartige Gerätetechnologien. Dies gilt sowohl für Hardware als auch Software, sowie entsprechend differenzierte biochemische Reagenzien, die auf molekularer Ebene höchst selektive und sensitive Analytik verschiedenster Parameter erlauben. Als integraler Bestandteil des diagnostischen Systems müssen auch die Consumables die sich aus diesem Fortschritt ergebenden erhöhten Anforderungen an alle Systemkomponenten widerspiegeln. Die Merkmale einer Pipettenspitze im Hochdurchsatz-High-End-Gerät unterscheiden sich fundamental von denen einer Pipettenspitze für manuelle Anwendung – auch bei generell identischer Probe und Workflow.

Die masslichen Toleranzanforderungen moderner hochvolumiger Consumables liegen heute im Bereich von Hundertstel eines Millimeters, basierend vor allem auf einem optimierten Zusammenspiel von Gerät und Spritzgussteil zur Prozessierung von miniaturisierten Proben-

und Reagenzvolumina im Hochdurchsatz bei minimalisierter Gerätetestellplatzfläche unter grösstmöglicher Prozesssicherheit (Vermeidung von Crosscontamination).

Aufgrund der maximierten Sensitivität moderner diagnostischen Verfahren sind die Anforderungen an die Materialkompatibilität mit Probenmaterial und Reagenzien parallel exponentiell gestiegen. Bereits varierende Spuren von Leachables aus den verarbeiteten Polymeren können heute zu Beeinflussungen der Testresultate führen. Je nach verwendeter Detektionsmethode sind darüber hinaus spezielle Oberflächeneigenschaften, optische Eigenschaften und die Abwesenheit weiterer möglicher exogener Verunreinigungen, wie beispielsweise DNA/RNAsen/DNAse für Anwendungen im molekularbiologischen Umfeld, sicherzustellen.

Neben diesen äusserst anspruchsvollen technischen Anforderungen, gibt es eine ganze Anzahl weiterer Aspekte, die im diagnostischen Umfeld zu berücksichtigen sind. Hierzu zählt beispielsweise die im Vergleich zu anderen Spritzgussprodukten extrem langen Lebenszyklen diagnostischer Systeme im Markt von über 20 Jahren und damit auch der hierzu benötigten Spritzgussteile. In einem konservativen Anwenderumfeld mit hohen regulatorischen Anforderungen aufgrund der IVD Kennzeichnung sind möglichst veränderungsfreie, stabile Verhältnisse und Prozesse fundamental für alle Schnittstellen. Auch kleinste Änderungen wie der Wechsel von Additiven im Polymer, Parameteränderungen im Spritzgussprozess, geringe räumliche Veränderungen der Produktionslinie etc. erfordern höchst aufwändige, teure und zeitintensive Requalifizierungs- und Validierungsmassnahmen. Die deshalb geforderte Stabilität beginnt mit der Polymerversorgung, setzt sich über die Werkzeug- und Automatisierungskonstruktion, -beschaffung und –unterhalt fort und muss sich auch in der Organisation, der Struktur und den Finanzverhältnissen aller Partner widerspiegeln. Insbesondere die langfristige Versorgung mit unveränderten Polymeren zeigt sich als zunehmende Herausforderung: Aufgrund der insgesamt nur geringen Mengen an Polymeren, die für IVD Consumables prozessiert werden, ist kein businesstechnischer Druck auf die wenigen Hersteller möglich, bestimmte Rezepturen über den Gesamtlebenszyklus der Systeme sicherzustellen. Hier muss vielmehr in gemeinsamer Lobbyarbeit zwischen Spritzgiesser und diagnostischer Industrie ein entsprechender Hebel gefunden werden. Bei Bedarf muss auch über sinnvolle Bevorratungsstrategien nachgedacht werden.

Die Verwendung der Spritzgussteile im IVD Workflow erfordert eine entsprechende Kennzeichnung der Teile und damit eine Umsetzung der zugehörigen hohen regulatorischen Anforderungen diverser Normen der unterschiedlichen Organe. Auch dies erfordert grosse Kompetenz beim Lieferanten, die geforderten Prozesse und deren Nachweise in entsprechende Güte und Tiefe sicherzustellen: Einerseits für den bei ihm angesiedelten Herstellprozess der Spritzgussteile, andererseits aber auch in Zusammenarbeit mit dem Auftraggeber

aus der diagnostischen Industrie, um beispielsweise den Einfluss des Herstellprozesses in einer Risikoanalyse des diagnostischen Systems zu bewerten. Auch hier ist eine intensive Zusammenarbeit zwischen den Partnern gefordert.

Der zunehmende Kostendruck in den Gesundheitssystemen wirkt sich auch auf Consumables aus: insbesondere für Einwegteile ist die Bereitschaft gering, Geld dafür auszugeben. Hier ist die Anforderung beginnend mit einem materialsparenden Design, der Auswahl preis-günstiger geeigneter Polymere (Polyolefine/Polystyrole statt Hochleistungskunststoffe), über effiziente und robuste Produktionsprozesse bis hin zu entsprechenden Primär- und Sekundärverpackungen die Kosten im Fokus zu haben und kompetitive Produkte herzustellen.

Dies schliesst auch optimierte Verpackungs- und Logistiklösungen mit ein. Consumables werden heute, aufgrund ihrer hohen Anforderungen an die Masshaltigkeit und Funktionalität, weltweit temperaturkontrolliert verschickt, was einen signifikanten Kostenblock darstellt. Auch in diesem Umfeld wird Kompetenz vom Lieferanten erwartet: einerseits bezüglich des Designs möglicher Verpackungen, andererseits aber auch zur Umsetzung logistischer Lösungen wie Drop-Shippments.

Zumindest im hochvolumigen Bereich, hierunter werden Stückzahlen von mehreren hundert Millionen bis Milliarden Einzelteile verstanden, macht insbesondere aus den oben genannten logistischen Kosten und Transportzeiten eine regionale Produktion für die jeweiligen grossen Märkte Sinn. Hierzu werden Partner mit einem globalen Footprint an etablierten Fertigungsstätten benötigt.

Neben diesen vielfältigen technischen, regulatorischen, kostentechnischen und logistischen Anforderungen und Herausforderungen ist die Sicherstellung der Consumables-Marktversorgung ein weiterer entscheidender Punkt. Gerade im Umfeld der sogenannten geschlossenen Systeme, Systemen also die auf dem diagnostischen Instrument die Verwendung der jeweils firmeneigenen spezifischen Reagenzien und Consumables erfordern, führen Versorgungsunterbrüche schnell zu einer Abschaltung der installierten Basis im Feld. Dies hat nicht nur massivste finanzielle Konsequenzen, sondern führt insbesondere in sensiblen Diagnostikbereichen wie dem Blutbankprobenscreening (Single Donor Testing) zu nicht akzeptierten Engpässen oder Ausfällen. Hier wird die grosse Verantwortung der diagnostischen Industrie gegenüber Patient und Gesellschaft sichtbar. Risikomitigierung und Business Continuity Management (BCM) umfassen hierbei alle Schritte und Prozesse, angefangen beim Design, über die Sicherstellung der Rohstoffversorgung, die Sicherung der Produktionsstandorte, sowie die Beschaffung redundanten Systeme und Werkzeuge. Auch die Zusammenarbeit von Lieferanten mit potentiellen Konkurrenten in Fällen des Dual/Mehrfach Sourcings wird

erwartet. Es ist Aufgabe aller Partner ein hierzu notwendiges Vertrauensverhältnis zu schaffen.

4. Anforderungen an den Lieferanten

Aus den oben gelisteten diversen Anforderungen an die Consumables, sowie aus dem speziellen Umfeld ihrer Verwendung ergeben sich automatisch hohe Anforderungen an die Lieferanten:

- Langjährige Erfahrung in der Herstellung von Medical Disposables oder IVD-Consumables
- Starke Produkt- und Herstellprozessentwicklungsfähigkeiten inklusive der Testmethoden mit entsprechenden Kompetenzen, Ressourcen, Prozessen und Infrastruktur; Fokus auf Design für Qualität und Herstellbarkeit; Abdeckung der gesamten Wertschöpfungskette bis zur finalen Verpackung/Labeling (Generalunternehmer)
- Internationale Führerschaft in den jeweiligen speziellen Herstelltechnologien, sowie nachhaltige Kostenführerschaft
- Globaler Footprint bezüglich Reinraumfertigungsmöglichkeiten (Europa, USA, Asien)
- Kenntnis und Umsetzung aller relevanten Regularien und Normen; entsprechende Zertifizierungen und implementierte Q-Systeme
- Offenheit und Transparenz bezüglich Kommunikation, Herstellkosten (Benchmark), eigener Entwicklung und Bereitschaft mit anderen Lieferanten bei identischen Produkten (dual sourcing) zusammenzuarbeiten
- Stabilität bezüglich strategischer Ausrichtung, Nachfolgeplanung, Kundenbasis, Eigentümerverhältnissen und Finanzierung
- Expertise in Schlüsseltechnologien wie Polymertechnologie und Automatisierung mit entsprechenden Kontakten und Partnerschaften
- Passende Unternehmenskultur mit offener, kritischer Kommunikation und Kultur der Selbstverbesserung
- Ausgeprägte Projektmanagementfähigkeiten

5. Anforderungen an die diagnostische Industrie

Viele der genannten Anforderungen an die Lieferanten funktionieren nur, wenn es auf der Seite der diagnostischen Industrie entsprechend befähigte und kompetente Partner/Pendants gibt. Dies ist, wie oben dargelegt, aufgrund der unterschiedlichen Fokusse

nicht selbstverständlich gegeben. Gerade weil beim Anblick eines Consumables die technische Komplexität und die diversen zusätzlichen Anforderungen nicht direkt ersichtlich sind, besteht für die Verantwortlichen in der diagnostischen Industrie die Herausforderung, dies innerhalb Ihrer Strukturen transparent zu machen, das entsprechende Bewusstsein zu schärfen und für adäquate Priorisierung und Ressourcen, aber auch Wertschätzung zu sorgen. Die eigene Vergangenheit zeigt, dass falls dies nicht gelingt, grosse Risiken bezüglich Marktbelieferung, Rückrufe und Kundenunzufriedenheit drohen.

Polymertechnologisches Know-how, Kenntnisse im Werkzeugbau und Automatisierungs-technik müssen für Diskussionen auf Augenhöhe und zur Erzielung herausragender Ergebnisse aufgebaut werden. Spritzgusstechnische Themen müssen in die diagnostische Organisation kommuniziert werden, umgekehrt müssen Systemanforderungen für den Spritzgusslieferanten „übersetzt“ werden. Dies erfordert entsprechend technisches Wissen in beiden Welten und entsprechende kommunikative Fähigkeiten, um die Themen für den jeweiligen Partner adressatengerecht aufzubereiten. Regulatorische Expertise, aber ebenso Fähigkeiten im Projektmanagement, sowie die vom Lieferanten geforderte Transparenz und Offenheit muss auch von der Auftraggeberseite entsprechend implementiert sein und gelebt werden.

6. Lösungsmöglichkeiten

Roche Diagnostics hat mit der Gründung des Center of Excellence for Consumables im Jahr 2007 am Standort Rotkreuz diesen Anforderungen Rechnung getragen. Die Nähe zur Instrumentenentwicklung und –produktion hat hierbei den Ausschlag für den Standort gegeben. Seitdem fungiert das CoE als Single-Point of Contact für alle internen und externen Fragen zu Consumables über den gesamten Lebenszyklus. Durch die Bündelung von Entwicklungs-, Produktpflege-, Produkttestungs-, Einkaufs- und Herstellprozessvalidierungs-Kompetenz unter einem Dach ist eine professionelle und sehr effiziente Organisation entstanden, die in engster Zusammenarbeit mit ihren Lieferanten neue Consumables entwickelt, einkauft und über den gesamten Lebenszyklus betreut. Dabei hat sich über die Zeit eine Kultur des gegenseitigen Respekts, Vertrauens und Wertschätzung etabliert, die es ermöglicht, diese hochkritischen Teile in konstant hoher Qualität und Verfügbarkeit bei den externen Partnern fertigen zu lassen.

7. Ausblick

Der Stellenwert von IVD-Diagnostik wird weiterhin wachsen. Differenziertere und gezieltere Medikationsstrategien erfordern vorgängig und Therapie überwachend neue oder erweiterte Diagnostik. Dies bei weiterhin steigendem Kostendruck und parallel steigenden Kundenbedürfnissen. Hier sind insbesondere schnellere Reaktion auf Kundenbedürfnisse, spezielle Anforderungen der Schwellenländer, sowie zunehmend Nachhaltigkeitsthemen (z.B.: Vermeidung von Kunststoffabfällen) zu nennen. Generell wachsen werden auch weiterhin die regulatorischen Anforderungen an IVD- und Medizinprodukte, auch hier besonders aus dem asiatischen Raum (beispielsweise länderspezifische Label). Eine weitere spezifische Herausforderung ist die seit wenigen Jahren zu beobachtende Konsolidierung des Hochpräzisions-Spritzzussmarktes. Diese erfordert die etablierten erfolgreichen Partnerschaften unter dem Aspekt geänderter (Macht-)Verhältnisse und Konstellationen neu zu bewerten und im Hinblick auf die langfristigen Herausforderungen proaktiv und überlegt zu reagieren.

Kunststoffe in Unfallchirurgie und Orthopädie – Indikationsbereiche und Erfahrungen

Prof. Dr. med. **K. Weise**, em. o. Prof. für Unfallchirurgie,
ehem. Ärztl. Direktor Berufsgen. Unfallklinik, Universität Tübingen

Durch den langjährigen Einsatz von Kunststoffen in nahezu allen chirurgischen Fachdisziplinen und in unterschiedlichsten Indikationsbereichen bzw. Anwendungsformen verfügt man über umfängliche Erfahrungen bezüglich deren Wertigkeit. Pars pro toto seien aus dem Gebiet der operativen Medizin Dacron- oder PTFE-(Polytetrafluorethylen)-Prothesen z.B. beim Aortenaneurysma sowie der Rekonstruktion großlumiger Gefäße und verschiedenartiger Shunt-Operationen, der Einsatz von Kunststoffnetzen auf Teflon (PTFE) in der offenen und minimal-invasiven Chirurgie des Leistenbruches sowie von Kunststoffprothesen als Tubus bei Oesophaguskarzinomen oder zum Sphinkterersatz genannt. Bereits 1983 erfolgte die Erstimplantation eines Kunststoffherzens, welches sich jedoch aufgrund vielfältiger Probleme und angesichts der gewachsenen und guten Erfahrungen mit der Transplantation von Spenderherzen auf längere Sicht nicht durchsetzen konnte.

Im gemeinsamen Fachgebiet Unfallchirurgie und Orthopädie sind Kunststoffe in diversen Indikationsbereichen seit Jahrzehnten unentbehrlich. Als Bestandteil des therapeutischen Repertoires sowohl in der Akuttraumatologie als auch der Wiederherstellungs chirurgie werden Produkte aus Werkstoffen unterschiedlicher Herstellungstechniken und Materialeigenschaften verwendet. In der Verbrennungsschirurgie sowie als Hautersatz bei Weichteildefekten sind sog. Hautersatzmaterialien zur temporären Defektdeckung unentbehrlich. Gleiches gilt für die Sanierung infizierter Wunden nach deren chirurgischer Revision zur Vorbereitung des definitiven Weichteilverschlusses.

Mit dem Namen Themistokles Gluck ist der 1890 erstmals durchgeführte künstliche Kniegelenkersatz aus den Komponenten Elfenbein und Nickelstahl verbunden. Nach Erfahrungen mit Hüftgelenkprothesen aus Materialien wie Plexiglas, Teflon und anderen Werkstoffen wurde durch Sir John Charnley für den künstlichen Hüftgelenkersatz die Gleitpaarung Polyethylen-Metall entwickelt, die über viele Jahre hinweg und in modifizierter wie optimierter Form bis heute Anwendung findet. Dies gilt auch für den künstlichen Ersatz anderer großer Gelenke wie dem Schulter-, dem Ellenbogen- und dem Handgelenk ebenso wie für das Knie- und Sprunggelenk sowie speziell in der Rheumachirurgie auch für Finger- und Zehengelenke. Die sog. Tribologie, die Lehre des Verhaltens unterschiedlicher Gleitpaarungen im Bezug

auf Abriebverhalten, mechanische Eigenschaften und damit letztendlich die Beeinflussung der sog. Standzeit, d.h. die „Lebensdauer“ von Kunstgelenken, ist bis heute zentraler Bestandteil der Entwicklung aktuell auf dem Markt angebotener Prothesenmodelle.

In der modernen Chirurgie großer Gelenke, in Sonderheit des Kniegelenkes, besitzen Kunststoffe bei einer Reihe ganz verschiedenartiger Indikationen unverändert ihre Bedeutung. Während Kunststoffbänder beispielsweise zum Kreuzbandersatz wegen erhöhter Fragilität mit der Folge sekundären Versagens weitestgehend verlassen wurden, stellen z.B. Meniskustransplantationen in Form kompletten oder teilweisen Ersatzes mit alloplastischem Material eine Option beim totalen oder subtotalen Verlust dieser wichtigen Gelenkinnenstruktur dar. Gerade bei jüngeren Patienten werden derartige Ersatzoperationen mit Implantaten beispielsweise aus Kollagen oder Polyurethan in allerdings nicht besonders hoher Fallzahl vorgenommen, da Langzeitergebnisse mit dieser Technik noch nicht mit der gewünschten Aussagekraft zur Verfügung stehen.

Instabile Verletzungen der Schulternebengelenke werden ebenso wie Rupturen großer Sehnen, beispielsweise der Achillessehne oder der Quadrizeps- bzw. Patellarsehne mittels sog. PDS-Kordeln im Sinne temporärer Fixation und zur sog. Augmentation versorgt. Diese Kordeln überbrücken die Zeit bis zur Sehnen- bzw. Bandheilung und lösen sich über definierte Zeiträume durch Biodegradation auf. Gleichermaßen gilt für sog. bioresorbierbare Fadenanker bei der Refixation der vorderen Gelenkklippe am Schultergelenk (Labrum glenoidale) nach deren traumatischer Abscherung bei der Schultergelenkluxation und zur Rekonstruktion von Rupturen oder Defekten an der Rotatorenmanschette. Diese Fadenanker können darüber hinaus bei der Refixation von Abrissverletzungen der körperfernen Bizepssehne wie auch von Rupturen anderer großer Sehnen zum Einsatz kommen.

In den beiden letzten Jahrzehnten haben sich Verfahren zur biologischen Knorpelreparatur etabliert, wobei speziell die sog. autologe Chondrozytentransplantation (ACT) zunehmende Bedeutung gewonnen hat. Durch die Züchtung und Vermehrung von Chondrozyten aus einem im Rahmen einer arthroskopischen Operation entnommenen Knorpel-Knochen-Zylinder mit anschließender Isolierung und Kultivierung der Knorpelzellen aus diesem Biopsat wird eine Suspension hergestellt, in welcher diese dann in hoher Zellzahl zur Verfügung stehen. Als Trägermaterial dient ein Kollagenvlies, in welches die Zellsuspension eingeimpft und welches beim Zweiteingriff passgenau in den Knorpeldefekt eingesetzt wird. Während des Abbaus des Trägermaterials bilden die Chondrozyten eine neue Knorpelgrundsubstanz (Matrix), welche den Defekt ausfüllt und im weiteren Verlauf eine kontinuierliche Reifung mit Ausbildung eines hyalinähnlichen Knorpels erfährt. Weltweite Erfahrungen mit diesem biologischen Rekonstruktionsverfahren sind sehr ermutigend, wobei speziell im Hinblick auf die

Optimierung des Trägermaterials und eine Vereinfachung der Applikation beim Zweiteingriff kontinuierliche Verbesserungen erzielt werden konnten.

Ein weiterer Anwendungsbereich für Kunststoffmaterialien in Orthopädie und Unfallchirurgie entfällt auf den artifiziellen Bandscheibenersatz. Die Implantation verschiedenartiger Bandscheibenteil- oder -totalprothesen lässt in den letzten Jahren einen boomartigen Anstieg der Fallzahlen erkennen, was einer teilweise unkritischen Indikationsstellung nicht zuletzt infolge der entsprechenden Berichterstattung in unterschiedlichen Medien zuzuschreiben ist. Aufgrund unzureichender Erfahrungen bezüglich der Haltbarkeit bzw. „Standzeit“ auf längere Sicht sollte die Anzeige zur Implantation einer „Kunstbandscheibe“ derzeit noch zurückhaltend gestellt werden. Erste Erfahrungen mit dem Tissue Engineering von Ersatzbandscheiben aus autologen Gewebeanteilen und Verwendung von geeigneten Trägermaterialien aus Kunststoffpräparaten scheinen dagegen ermutigend zu sein.

In der septischen Chirurgie werden sog. PMMA (Polymethyl-Methacrylat)-Ketten als Antibiotikaträger für die lokale Infektbehandlung eingesetzt. Bei der Sanierung von infizierten Weichteil- und/oder Knochendefekten kommen diese gentamycinhaltigen Kugelketten zur Imprägnierung entzündlicher Defekthöhlen und als Platzhalter vor plastisch-chirurgischen Maßnahmen zum Einsatz.

Sog. Exoprothesen als Körpersatzstücke aus den verschiedensten Kunststoffmaterialien haben durch die Entwicklung neuer, besonders leichter wie auch gewebefreundlicher Produkte aus Karbon, Silikon und speziellen Schaumstoffen in Verbindung mit technischen Neuentwicklungen (Stichwort: myoelektrisch gesteuerte Prothesenmodelle, sog. Fremdkraft- oder elektromechanische Prothese) entscheidende Optimierungen erfahren. Kunststofforthesen für das Kniegelenk z.B. nach Bandsatzoperationen, aber auch zur konservativen ebenso wie nach der operativen Behandlung an anderen großen und kleineren Gelenken sind unverzichtbarer Bestandteil gängiger Therapieverfahren. Diverse Orthesenmodelle werden zudem bei der Behandlung von Wirbelsäulenerkrankungen und -verletzungen zum Einsatz gebracht. Für die Herstellung von orthopädischen Schuheinlagen stehen Werkstoffe unterschiedlichster Art wie Carbon und diverse Schaumstoffe bis hin zu thermoplastischen Materialien zur Verfügung.

Der Indikationsbereich für Kunststoffe in Orthopädie und Unfallchirurgie erstreckt sich schließlich auf ein breitgefächertes Angebot an Bandagen und Alltagshilfen, die aus der Hilfsmittelversorgung bei Patienten mit unterschiedlichsten Behinderungen und Anforderungen nicht mehr wegzudenken sind.

Zusammenfassend sind Kunststoffe in Unfallchirurgie und Orthopädie zur temporären oder dauerhaften Applikation unter Verwendung verschiedenster Materialien sowie bezogen auf deren geforderte Belastbarkeit angepasste Materialeigenschaften unentbehrlicher Bestandteil konservativer wie operativer Behandlungsverfahren. Insbesondere bei Dauerimplantaten wie künstlichen Gelenken mit Fokus auf die Materialbeschaffenheit der Gelenkpartner hängen Festigkeit und Haltbarkeit maßgeblich von deren Verhalten bei Einwirkung verschiedenartiger Kräfte ab. Diesen Beanspruchungen müssen die Implantatkomponenten im Hinblick auf ihr Langzeitverhalten sowohl bezüglich der Verankerung als auch ihrer Abnutzung so gut und so stabil wie möglich gerecht werden. Zukunftsvisionen im Hinblick auf den Ersatz irreversibel geschädigter Gelenke sind danach ausgerichtet, eines schönen Tages auf Fremdmaterialien wie Kunststoffe komplett verzichten und vielmehr den Gelenkersatz aus körpereigenen Zellen formen bzw. dauerhaft implantieren zu können.

Nach derzeitigem Stand der verschiedenen Indikationen und Einsatzbereiche für Kunststoffmaterialien in Unfallchirurgie und Orthopädie sind diese nach wie vor unentbehrlich und werden in den aktuell angebotenen Anwendungsformen auch in überschaubarer Zukunft nicht zu ersetzen sein. Vielmehr müssen weitere Optimierungen der Materialeigenschaften angestrebt und erweiterte Kenntnisse über das Verhalten der Kunststoffe bei deren temporärer oder dauerhafter Applikation gewonnen werden, so dass ihr aktueller Stellenwert ebenso wie ihre Unverzichtbarkeit in unserem Fach noch für längere Zeit erhalten bleibt.

Stellvertretend für die Vielzahl aktuell verwendeter Kunststoffe in Orthopädie und Unfallchirurgie sollen verschiedene Indikationsbereiche und Anwendungstechniken demonstriert und eine Aussage zum aktuellen Stand der Erfahrungen mit den hierbei zum Einsatz gebrachten Materialien getroffen werden:

1. *Hautersatzmaterialien zur temporären Wunddeckung bei Weichteildefekten*
2. *Kunststoffe in der Endoprothetik an Hüft- und Kriegelenken*
3. *Kunststoffmaterialien in der Gelenkchirurgie (Band-, Knorpelverletzungen, Meniskusläsionen)*
4. *Der Einsatz verschiedener Kunststoffe bei der Sanierung septischer Probleme*
5. *Kunststoffe für Prothesen und Orthesen*

Prof. Dr. med. Kuno Weise

Forchenweg 7 · 72076 Tübingen · Tel. 07071/62281 · Fax 07071/689417

E-Mail: info@prof-weise.de

Regulatorische Trends

Chance oder Hürde?

Dr.-Ing. S. Habibi-Naini, pheneo GmbH, Bremen

Kurzfassung

Die regulatorischen Rahmenbedingungen in der Medizintechnik und in ihrem Umfeld unterliegen derzeit großen Änderungen. Dieser Beitrag beschäftigt sich mit Trends, die besonders im Bereich der Zahnmedizin wahrgenommen werden, sicherlich aber auch in anderen Bereichen Relevanz aufweisen. Aktuelle Themen wie „Nanofüllstoffe“ oder „Aufbereitung“ werden aus der Perspektive der Produktentwicklung beleuchtet.

1. Einleitung

Die regulatorischen Rahmenbedingungen in der Medizintechnik und in ihrem Umfeld unterliegen derzeit großen Änderungen. Ausgelöst durch den PIP-Skandal (Poly Implant Prothèse) und diversen Meldungen über metallische Hüftimplantate beschäftigen sich eine Vielzahl von nationalen und europäischen Behörden und Institutionen mit einer Revision des geltenden Rechts [1, 2, 3]. Wegen der Skandale handelt es sich dabei meistens um eine Verschärfung der Standards. Es wird aber auch eine bürokratische Entrümpelung und klarere Gestaltung angestrebt.

Die Vielzahl von Initiativen und geplanten Änderungen sprengt den Rahmen eines solchen Beitrags. Daher beschränkt sich dieser auf Trends, die besonders im Bereich der Zahnmedizin wahrgenommen werden, sicherlich aber auch in anderen Bereichen eine nicht zu unterschätzende Relevanz aufweisen.

Wesentliche Punkte aus dieser Perspektive sind

- Nanomaterialien/-füllstoffe und deren Klassifizierung,
- die Aufbereitung von Einmalprodukten,
- Hygienestandards und -richtlinien,
- unangekündigte Audits.

Prinzipiell werden die angestrebten Änderungen von vielen europäischen und nationalen Industrieverbänden begrüßt. Das Gesetzgebungsverfahren auf europäischer Ebene bildet aber viele, mitunter gegenläufige Positionen ab, die in der Industrie durchaus zu Verunsicherungen führen. Der sogenannte Trilog von Europäischer Kommission, Europäischem Parlament und Rat der Europäischen Union wird daher von Industrivertretern und Verbänden intensiv beobachtet [4, 5]. Das Verfahren läuft bereits seit 2012. Beobachter rechnen damit, dass die entsprechende Richtlinie während der niederländischen Ratspräsidentschaft im ersten Halbjahr 2016 abgeschlossen wird [6, 7]. Allgemein wird von einer bis zu dreijährigen Übergangsfrist berichtet, so dass die geplanten Änderungen vermutlich 2018/2019 in Kraft treten werden.

2. Neuklassifizierung von Medizinprodukten

Die Neuklassifizierung von Produkten und deren Konsequenzen wird intensiv diskutiert. Dies betrifft Produkte wie Körnerkissen (Medizinprodukt), aber auch Augentropfen zur Befeuchtung ohne pharmakologische Wirkung oder Nasensprays mit Salzwasser (bisher keine Medizinprodukte). Derartige Produkte lassen sich heute in Drogeriemärkten käuflich erwerben. Werden sie allerdings als Medizinprodukte eingestuft, müssen die Drogeriemärkte in letzter Konsequenz entweder Medizinprodukteberater in den Filialen ausbilden bzw. einstellen oder den Vertrieb dieser Produkte beenden. Dies hat für die Hersteller nachvollziehbar erhebliche Konsequenzen.

Im Bereich der Zahnmedizin wird derzeit die Einstufung von Zahnfüllungsmaterialien kritisch beobachtet. Eine Darreichungsform dieser Materialien sind Einwegkapseln (Bild 1). Die Kapseln werden in ein spezielles, manuelles Austragsgerät eingelegt und der Inhalt i.d.R. direkt in den präparierten Zahn appliziert.



Bild 1: Beispiel von Kompositkapseln zur Zahnrestauration [Foto: Ivoclar Vivadent]

Diese Kompositmaterialien sind bereits heute Medizinprodukte. Es steht jedoch in Aussicht, dass die Zahnfüllungen aufgrund des dauerhaften Verbleibs ähnlich wie Implantate betrachtet werden. Daher ist eine Hochstufung auf Klasse IIb oder III im Gespräch.

Hinzu kommt die Diskussion über die Füllstoffe aus Nanomaterialien. Mit Blick auf diese Materialien laufen innerhalb der Europäischen Union intensive Diskussionen und Forschungsarbeiten. Alleine die Findung einer passenden Definition füllt hunderte Seiten [8]. Je nach Ergebnis und Bewertung der Nanomaterialien kann auch hieraus eine Einstufung als Medizinprodukt der Klasse III folgen.

Für eine Branche, die stark durch kleine und mittelständische Unternehmen (KMU) geprägt ist, würde eine derartige Hochstufung wahrscheinlich erhebliche Konsequenzen nach sich ziehen.

Mit der Einstufung in Klasse III gehen Fachleute davon aus, dass für diese Produkte klinische Studien erforderlich werden. Natürlich werden diese Produkte und ihre Performance schon heute wissenschaftlich begleitet. Die Anforderungen für eine klinische Studie in Klasse III liegen aber deutlich höher. Zudem sind solche Studien langwierig und sehr kostenintensiv. Es darf bezweifelt werden, dass kleine Unternehmen solche Anforderungen aus dem Stand erfüllen können.

Daher ist als Folge der Hochstufung mit einer Marktkonsolidierung zu rechnen. Viele kleine Unternehmen werden keine neuen Produkte auf den Markt bringen können. Gibt es (temporären) Bestandsschutz für existierende Produkte müssen sich die Firmen neu orientieren bzw. ausrichten. Ohne Bestandsschutz kann diesen Firmen die Existenzgrundlage entzogen werden.

Große Firmen mit Konzernstruktur und entsprechendem Finanzpolster sehen diese Entwicklung verständlicherweise gelassener und begrüßen sie u.U. sogar. Aber auch für diese Firmen stehen hohe Kosten sowie die Notwendigkeit in Aussicht, ihre Produktportfolios zu bereinigen und zu fokussieren.

Es lässt sich nur schwer vorhersagen, wie sich letztendlich eine Neueinstufung in Klasse III auswirken würde. Von einer wohltuenden, wettbewerbsfördernden Bereinigung bis zu

einem langanhaltenden Innovationsstau in Europa bietet sich eine enorme Bandbreite an möglichen Entwicklungen.

Heute lässt sich aber bereits festhalten, dass die derzeitige Lage bei vielen Firmen zu einer großen Unsicherheit führt, so dass viele im Moment eher abwarten als neue Produkte in den Markt einzuführen. Um diesen Zustand zu beenden ist es daher wünschenswert, dass die Gesetzgebung möglichst schnell umgesetzt wird und Klarheit einzieht.

3. Hygienestandards/Aufbereitung von Einmalprodukten

Zuletzt ging der Hygiene-Skandal am Uniklinikum Mannheim durch die Medien. Offenbar wurden jahrelang keimbelastete und mit Geweberesten verschmutzte Instrumente für Operationen verwendet [9]. Es müssen aber nicht immer nur große Skandale wie die bereits erwähnten sein. Die Nottingham Post schilderte den Fall eines Zahnarztes in England, der über Jahre hinweg seine Instrumente nicht gereinigt hatte bzw. hintereinander bei mehreren Patienten nutzte. Handschuhe wurden nicht gewechselt, Flächendesinfektion war in dieser Praxis scheinbar auch unbekannt [10]. Mehrere tausend Patienten werden derzeit auf Infektionskrankheiten untersucht. Ähnliches trug sich in einer Praxis in Cardiff zu [20].

Derartige Skandale ziehen häufig den Ruf nach strengerer Gesetzen und Vorschriften nach sich. Ohne Frage gibt es im heutigen Regelwerk Lücken, kriminelles Vorgehen wie das des genannten Zahnarztes lässt sich aber auch mit strengerer Vorschriften nicht immer verhindern.

Neben dem Medizinproduktegesetz (MPG) stehen mit den Leitdokumenten des Robert-Koch-Institut (RKI) sehr hilfreiche Informationen zur Verfügung [11, 12]. Letztere sind aber nur eine Empfehlung und haben keinen Gesetzescharakter. Ein längerer Abschnitt dieser Empfehlung beschäftigt sich mit der Aufbereitung von Medizinprodukten, aber nur bedingt mit der Wiederverwendung von Einmalprodukten.

Am Beispiel der in Bild 1 gezeigten Kompositkapseln zeigt sich, dass die allgemeine Lage nur schwer zu durchschauen ist. Wie schon erwähnt werden die Kapseln zur Füllung und Restauration von Zahndefekten verwendet (Bild 2).

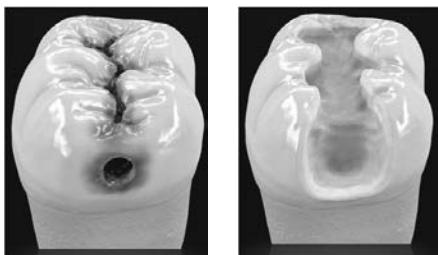


Bild 2: Beispiel eines Klasse II-Defekts (links) und Präparation vor der Füllung (rechts) [13]

Einen schematischen Ablauf einer Zahnfüllung zeigt Bild 3.

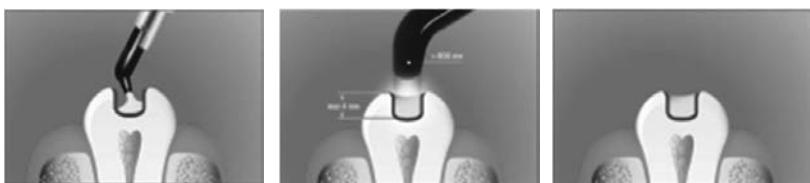


Bild 3: Applikation von Kompositkapseln zur Restauration eines Defekts [14]

Diese Kapseln werden von manchen Herstellern eindeutig als Einmalprodukt gekennzeichnet [z.B. 15]. Andere Hersteller verzichten auf eine derartige Kennzeichnung. Letztere stellen aber auch nicht die geforderten Informationen zur Aufbereitung zur Verfügung, womit gemäß der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) keine Verkehrsfähigkeit als wiederverwendbares Produkt vorliegt.

Folgt man der RKI-Empfehlung, so handelt es sich bei diesen Kapseln und ihrem Inhalt um ein Produkt der Einstufung Semikritisch B. Es handelt sich um „Übertragungsinstrumente für allgemeine, restaurative [...] Behandlung [...] mit Austritt von Flüssigkeiten [...]“ und es kommt in „Kontakt mit Schleimhaut oder krankhaft veränderter Haut“ [11].

Neben der Reinigung, z.B. per Wischdesinfektion, wird eine „abschließende thermische Desinfektion“ empfohlen. Für einen solchen Schritt sind die Kapseln und deren Inhalt aber nicht geeignet.

Dennoch werden diese Kapseln immer wieder mit der Restfüllmenge eingelagert und beim nächsten Patienten aufgebraucht. Dabei werden also nicht nur Vorgaben des Herstellers ignoriert, sondern auch die Standards der Hygiene und Infektionsprävention missachtet.

Es ist unbekannt, ob diese Vorgehensweise bisher zu Infektionen geführt hat. Derartige Zustände, auch in anderen Bereichen der Medizin, haben aber eine rege Diskussion bzgl. der Aufbereitung von Medizinprodukten bzw. der Wiederverwendung von Einmalprodukten entfacht.

Während Frankreich die Aufbereitung von Einmalprodukten generell verbietet [4], gibt es in den USA die Erlaubnis der Aufbereitung. Dabei werden an den Aufbereiter aber die gleichen Anforderungen gestellt und Nachweise gefordert wie vom Originalhersteller [16]. Die Industrieverbände unterstützen in den meisten Fällen das Verbot der Wiederaufbereitung, da hierdurch die Patientensicherheit erhöht wird (und auch die verkauften Stückzahlen steigen). Für die Firmen, die in der Aufbereitung als Dienstleister tätig sind, wäre ein Verbot existenzbedrohend.

Aufgrund der genannten Skandale wird die Verschärfung der gesetzlichen Rahmenbedingungen forciert. Auch wenn das Verfahren noch läuft, ist ein Blick in die gegenwärtigen Gesetzesvorlagen des Europäischen Parlaments sehr aufschlussreich.

Das Europäische Parlament veröffentlicht den aktuellen Stand auf seiner Webseite [17]. Dabei erlaubt eine sehr übersichtliche Darstellung den Vergleich mit bisher gültigen Regeln.

Abänderung 24, Vorschlag für eine Verordnung, Erwägung 31 a (neu)

„(31a) Die gegenwärtige Möglichkeit, als Einmalprodukte gekennzeichnete Medizinprodukte wiederaufzubereiten, ist aus rechtlichen Gründen inakzeptabel. Nur als wiederverwendbar gekennzeichnete Medizinprodukte sollten daher wiederaufbereitet werden. Folglich sollten als Einmalprodukte gekennzeichnete Produkte tatsächlich nur einmal verwendet werden, und es sollte nur zwei mögliche Alternativen geben: die einmalige Verwendung oder die Wiederverwendung.

Zur Vermeidung einer systematischen Kennzeichnung von Produkten als Einmalprodukte sollten alle Produkte generell wiederverwendet werden können, sofern sie nicht auf einer von der Kommission nach Konsultation des beratenden Ausschusses für Medizinprodukte erstellten Liste von Kategorien und Gruppen von Medizinprodukten stehen, die für eine Wiederverwendung nicht geeignet sind. [...]“

Diese Abänderung führt derzeit zu intensiven Diskussionen. Besonders in Absatz 2 lesen Beobachter den Wunsch des Parlaments rein, Medizinprodukte generell wieder zu verwenden und damit einen Ansatz, Kosten im Gesundheitssystem zu senken. Ebenso wird der Ansatz kritisiert, mit einer Negativliste zu arbeiten. Im Umkehrschluss bedeutete dies, dass jedes Produkt, das nicht auf der Liste steht, wiederverwendbar wäre. Im Sinne der Patientensicherheit wäre die umgekehrte Vorgehensweise vermutlich zielführender.

Interessant sind aber auch die neuen Definitionen für „Einmalprodukte“ und „Wiederverwendbare Produkte“:

Abänderung 73, Vorschlag für eine Verordnung, Artikel 2 – Absatz 1 – Nummer 8 – Absatz 1

„(8) „Einmalprodukt“ bezeichnet ein Produkt, das dazu bestimmt ist, an einem einzigen Patienten für ein einziges Verfahren verwendet zu werden, *das getestet wurde und nachweislich nicht wiederverwendet werden kann;*“

(Änderung in Kursivschrift)

Abänderung 357, Vorschlag für eine Verordnung, Artikel 2 – Absatz 1 – Nummer 8 a (neu)

„(8a) „Wiederverwendbares Produkt“ bezeichnet ein Produkt, das zur Wiederaufbereitung geeignet ist und bei mehreren Patienten oder in mehreren Verfahren angewendet werden soll;“

Diese Definitionen gehen deutlich über den bisherigen Standard hinaus. Die Kennzeichnung als Einmalprodukt wird gemäß dieser Definitionen nicht mehr ausreichend sein. Die Produktgestaltung wird also Vorkehrungen treffen müssen, die eine Wiederverwendung verhindern. Am Beispiel der Kompositkapseln muss also eine Lösung gefunden werden, die das Wiederaufsetzen der Verschlusskappe verhindert, damit das Produkt nicht erneut eingelagert werden kann.

Sind Produkte als „wiederverwendbar“ gedacht, muss die Eignung nachgewiesen werden. Hierbei orientiert sich die folgende Abänderung scheinbar an den Vorgaben der KRINKO:

Abänderung 273, Vorschlag für eine Verordnung, Anhang I – Teil II – Ziffer 8.7 a (neu)

„8.7.a Die Hersteller von Medizinprodukten müssen ihre Anwender über den Desinfektionsgrad, der für die Sicherheit der Patienten sorgt, und über alle Methoden, die zur Erreichung dieses Grads zur Verfügung stehen, in Kenntnis setzen. Die Hersteller müssen verpflichtet werden, die Angemessenheit ihres Produkts mit allen Methoden zu testen, mit denen für die Patientensicherheit gesorgt werden kann, und müssen ihre eventuelle Ablehnung einer Lösung begründen, entweder indem deren fehlende Wirksamkeit belegt wird oder indem aufgezeigt wird, dass diese Lösung die medizinische Zweckmäßigkeit ihres Produkts in einem erheblich größeren Ausmaß beschädigt als die anderen vom Hersteller empfohlenen Lösungen.“

Die Anforderungen zum Nachweis der Wiederverwendbarkeit werden nach Einschätzung des Autors deutlich erhöht. Somit bleiben also die zwei Möglichkeiten, das Produkt entweder gezielt als Einmalprodukt zu gestalten oder mit erhöhtem Nachweisaufwand eine Wiederverwendung zu ermöglichen. Tendenziell sollte hierdurch also der Bedarf an cleveren Verpackungen und Applikationssystemen steigen. Im Bereich der Mehrfachverwendung ist aber durch den gesteigerten Nachweisaufwand mit längeren Entwicklungszyklen zu rechnen.

4. Unangekündigte Audits

Mit Veröffentlichung der Kommissionsempfehlung vom 24.9.2013 hat die Europäische Kommission die Rolle der benannten Stellen gestärkt und die Wichtigkeit von unangekündigten Audits unterstrichen [18]. Diese sollen ausdrücklich zusätzlich zu den bisherigen Zertifizierungs- und Erhaltungsaudits stattfinden. Da die europäischen Richtlinien nicht zwischen ausgelagerter Produktion und Eigenfertigung unterscheiden, sollen auch „in gebührend begründeten Fällen die wichtigsten Unterauftragnehmer und Lieferanten in die Konformitätsbewertungsverfahren“ einbezogen werden [18].

Die unangekündigten Audits verursachen damit einen nicht unerheblichen Aufwand bei den Firmen und auch substantielle Kosten. Der Europäische Verband der Benannten Stellen hat die Anzahl der im Jahr 2015 durchzuführenden unangekündigten Audits auf 5.000 und die damit verursachten Kosten auf 25 bis 50 Millionen Euro geschätzt [19]. Sofern zwischen

OEM und Lieferant nicht bereits vertraglich festgelegt, ist dann auch noch unklar, wer die Auditkosten bei den Lieferanten trägt.

Daher fordert der Verband BVMed, die unangekündigten Audits von Herstellern nur im Verdachtsfall durchzuführen und auf Endprodukte zu beschränken. Es bleibt abzuwarten, in welcher Form die Kommissionsempfehlung letztendlich als Gesetz verankert wird.

5. Fazit

Derzeit sind im Bereich der „Regulatory Affairs“ viele Initiativen in Arbeit und generell hohe Aktivitäten zu verzeichnen. Da die Gesetzgebungsverfahren noch laufen lässt sich schwer abschätzen, welche Regelungen in welcher Ausprägung letztendlich in Kraft treten. Ohne Frage führt dies bei einigen Herstellern zu einer abwartenden Haltung, bei anderen durchaus zu einer Schockstarre, da manche Vorhaben das Ende eines Produkts oder Geschäftsmodells bedeuten können. Daher ist es grundsätzlich wünschenswert, klare und eindeutige Gesetze in naher Zukunft in Kraft zu setzen.

Die Patientensicherheit zu erhöhen ist ein Vorhaben, das jeder vernunftbegabte Mensch begrüßen sollte. Natürlich führt dies auch zu Implikationen, die mancher Hersteller nur bedingt befürwortet. Unterm Strich beinhalten solche Umwälzungen meistens aber mehr Chancen als Risiken. Wer weiß, was hieraus für neue Produkte entstehen, die am Ende das vordergründige Ziel bedienen und gleichzeitig die europäische Medizinindustrie gestärkt haben.

- [1] N.N.: Modernising EU rules for medical devices, European Council, www.consilium.europa.eu, abgefragt am 29.01.16
- [2] Mezher, M.: A Step Forward for NEW EU Medical Device Legislation, www.raps.org, 22.06.2015, abgefragt am 29.01.16
- [3] Gerbl-Rieger, S., Dyson, K.: EU Recast of the Medical Device Directives: The Rocky Road to the new Medical Device Regulation, www.cromsource.com, 2014, abgefragt am 29.01.16
- [4] N.N.: Aufbereitung von Medizinprodukten: Noch keine Einigung auf europäischer Ebene, www.bvmed.de, 24.04.2015, abgefragt am 29.01.16
- [5] N.N.: Eucomed Position ahead of the trilogue on the Medical Devices Regulation, www.eucomed.org, 6.10.2015, abgefragt am 29.01.16

- [6] N.N.: Medical devices: Council getting ready for talks with EP, Presserklärung vom 19.6.2015, www.consilium.europa.eu, abgefragt am 29.01.16
- [7] Boutrand, J. P.: Update on the New EU IVD and Medical Device Regulations, www.namsa.com, abgefragt am 29.01.16
- [8] Rauscher, H.; Roebben G. (Hrsg.): Towards a review of the EC Recommendation for a definition of the term "nanomaterial" Part 1-3, Joint research Centre, Europäische Kommission, 2014
- [9] Brandt, K.: Verschmutztes OP-Besteck vor Schädelöffnung, www.zeit.de, 12.9.2015, abgefragt am 31.01.16
- [10] Swaczyna, C.: England: Zahnarzt gefährdet Zehntausende, www.dzw.de, 17.11.2014, abgefragt am 31.01.16
- [11] N.N.: Infektionsprävention in der Zahnheilkunde – Anforderungen an die Hygiene, Bundesgesundheitsblatt, Empfehlung des RKI, 2006
- [12] N.N.: Anforderungen an die Hygiene bei der Aufbereitung von Medizinprodukten Empfehlung der Kommission für Krankenhausthygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI) und des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Bundesgesundheitsbl 2012 · 55:1244–1310
- [13] N.N.: GC Restorative Dentistry Guide
- [14] N.N.: Gebrauchsinformation x-tra fil, Voco, Cuxhaven
- [15] N.N.: Gebrauchsinformation ceram X, Dentsply Detrey, 2015
- [16] N.N.: Reprocessing of Single-Use Devices, www.fda.gov, abgefragt am 31.01.16
- [17] N.N.: Abänderungen des Europäischen Parlaments vom 22. Oktober 2013 zu dem Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über Medizinprodukte und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 und der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009, Europäisches Parlament, 2013
- [18] N.N.: EMPFEHLUNG DER KOMMISSION vom 24. September 2013 zu den Audits und Bewertungen, die von benannten Stellen im Bereich der Medizinprodukte durchgeführt werden, Amtsblatt der Europäischen Union, 25.9.2013
- [19] N.N.: Deutschland für schärfere Kontrollen der Benannten Stellen und produktsspezifische Anforderungen, www.bvmed.de, 24.04.2015, abgefragt am 29.01.16
- [20] Kupfer, K.: Patienten zum HIV-Test: Mehrfache Verwendung von Einmalprodukten, ZWP Online, dental-tribune.com, 10.11.2015, abgefragt am 13.11.15

Daten als Kernfaktor für eine innovative Medizintechnik

Prof. Dr. **A. Rossmann**, Herman Hollerith Lehr- und Forschungszentrum, Fakultät Informatik, Hochschule Reutlingen, Böblingen

Die Weiterentwicklung von Organisationsmodellen basiert heute in wesentlichen Teilen auf Daten. Daher werden Daten häufig als das Öl des 21. Jahrhunderts bezeichnet (Mayer-Schönberger & Cukier 2013). Dies gilt in erster Linie für Unternehmen in wettbewerblich organisierten Industrien. Einige Prinzipien der Wertschöpfung durch Daten lassen sich jedoch auch auf die Medizin und die Medizintechnik übertragen. Der vorliegende Beitrag befasst sich entsprechend mit einer Darlegung aktueller Entwicklungen in Bezug auf die Datenerzeugung und Vernetzung. Anschließend werden einige Technologien und Trends der Wertschöpfung durch Daten im medizinischen Kontext skizziert. Diese beziehen sich auf die Nutzung von Telematikdiensten, Wearables und allgemein das Internet der Dinge, die Übertragung von Industrie 4.0 Prinzipien, Smart Data Anwendungen und die Digitalisierung operativer Prozesse. Einige Thesen zu Kompetenznetzwerken, kooperativen Wertschöpfungsstrukturen und ein Ausblick auf die weitere Entwicklung schließen den Beitrag ab.

1. Stand der Datenerzeugung und -vernetzung

Bei der Diskussion rund um das Thema Daten fällt häufig der Begriff „Big Data“. Dies bezieht sich v.a. auf die pure Menge der weltweit erzeugten Daten. Nach Prognosen von IDC wird sich das global erzeugte Datenvolumen von knapp 2,5 Exabyte (EB) in 2012, über etwas mehr als 8,5 EB in 2015 auf mehr als 40 EB bis zum Jahre 2020 erweitern (siehe Abbildung 1). Ein Exabyte entspricht einer Billion Gigabyte. Der Grund für diese rasante Entwicklung liegt in der Evolution des Internet und v.a. im so genannten Internet der Dinge. Durch die Miniaturisierung von IT-Systemen können heute praktisch alle Dinge digital vernetzt werden und mit anderen Dingen kommunizieren. Auf die Auswirkungen dieser Entwicklung wird weiter unter eingegangen. Tatsächlich entstehen damit zunächst sehr viele Daten, die sich für unterschiedliche Anwendungsfälle nutzen lassen. Der Wert der Daten liegt daher auch nicht in den Daten per se. Gary King (2013) von der Harvard University fasst diesen Sachverhalten durch das Zitat „Big Data is not about the data“ zusammen. Die Herausforderungen liegen vielmehr darin, die richtigen Daten zur richtigen Zeit verfügbar zu machen, um wertschöpfende Strategien auf der Grundlage von Daten zu entwickeln.

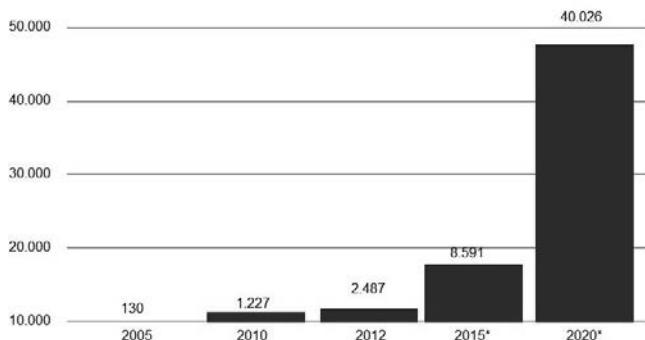


Bild 1: Weltweites Datenvolumen nach IDC

Eine weitere wesentliche Bedingung für die Wertschöpfung durch Daten liegt in der grundsätzlich möglichen Vernetzung von Daten. Dabei sind z.B. Faktoren wie die Übertragungsgeschwindigkeit und das maximal mögliche Übertragungsvolumen relevant. Für viele Anwendungsfälle spielt darüber hinaus die kontaktfreie Übertragung von Daten durch mobile Technologie eine große Rolle. Entsprechende Fragestellungen werden von Forschung und Politik beispielsweise durch den Ausbau von Glasfaserleitungen und die Entwicklung neuer Mobilfunkstandards (5G) unterstützt. Daher steigen parallel zum Datenvolumen auch die Varianten und Möglichkeiten der Verfügbarkeit und Vernetzung von Daten. Dies führt erneut zu einer Erweiterung der damit verbundenen Wertschöpfungspotentiale.

Einige wesentliche Teilfragen für die Nutzung von Daten werden durch so genannte Referenzmodelle skizziert. Für die Nutzung von großen Datenmengen kann beispielsweise das Referenzmodell des Branchenverbandes Bitkom (2014) herangezogen werden (Abbildung 2). Danach sind in Bezug auf Daten u.a. die Teilbereiche Datenhaltung, Datenzugriff, analytische Verarbeitung, Visualisierung, Datenintegration sowie Datengovernance und -sicherheit relevant. Entsprechende Taxonomien lassen sich auch auf Kernfragen der Medizintechnik anwenden.

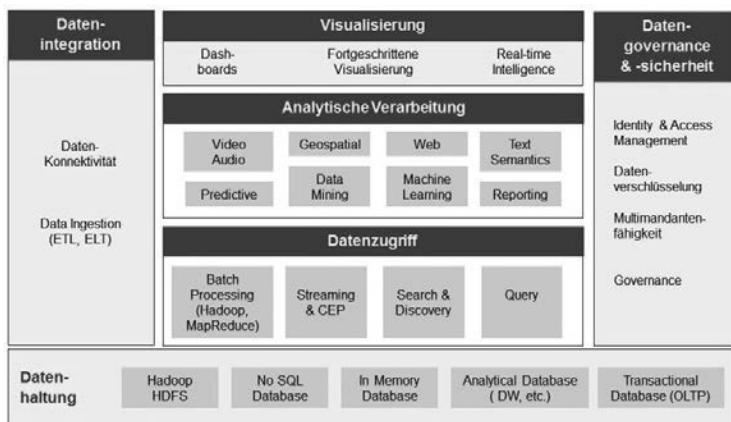


Bild 2: Referenzmodell des Branchenverbandes Bitkom

Bei der Datenhaltung konzentriert sich die Diskussion aktuell stark auf die Entwicklung und Nutzung neuer Datenbankmodelle. Dies gilt beispielsweise für das so genannte Hadoop Framework. Hadoop ist eine Open Source Entwicklung zur parallelen Datenverarbeitung auf hoch skalierenden Serverclustern. Die Entwicklung von Hadoop wird durch die Apache Software Foundation vorangetrieben. Durch Hadoop sollen v.a. die Kosten der Datenhaltung reduziert, die Zugriffszeiten auf Daten verringert und die Auswertungsmöglichkeiten erhöht werden. Rund um Hadoop hat sich inzwischen ein breites und innovatives Ökosystem aus Open Source Anwendungen und kommerziellen Produkten gebildet. Daher gilt Hadoop heute bereits als zukünftiger Quasi-Standard für die Datenhaltung bei Big Data Projekten. Neben Hadoop sind darüber hinaus NoSQL- und In Memory- Datenbanken für die Weiterentwicklung der Datenhaltung wesentlich.

Für den Datenzugriff lassen sich heute ebenfalls neuere Entwicklungen feststellen. Neben einer klassischen Suche nach Daten (Query, Search & Discover) verfügt das Batch Processing mit MapReduce als Kernkomponente des Hadoop Frameworks über eine hohe Bedeutung. Bei der Batch-Verarbeitung werden Datenabfragen gesammelt und in getrennten Batchprozessen verarbeitet.

Auf dieser Basis lassen sich Batch-Skripte bzw. ETL-Werkzeuge für wiederkehrende Datenabfragen entwickeln. Zur Verminderung von Abrufzeiten werden die Batch-Skripte weiter optimiert und parallelisiert. Damit lassen sich Datenbestände auf Dauer deutlich schneller

abfragen und analysieren. Dynamische Datenbestände werden schließlich mit Ansätzen aus dem Bereich Streaming und Complex Event Processing (CEP) abgerufen.

Die analytische Verarbeitung von Daten unterliegt ebenfalls kontinuierlichen Innovationen. Dabei lassen sich Stand heute unterschiedliche Analyseformen unterscheiden, die sich z.B. auf die Erkennung von Mustern, die Vorhersage weiterer Entwicklungen sowie auf unterschiedliche Datentypen beziehen. Die Ergebnisse der Datenverarbeitung werden schließlich durch das Modul Datenvisualisierung für den Nutzer aufbereitet oder semi-automatisch für Entscheidungsprozesse genutzt.

Neben den vier skizzierten Kernprozessen verfügt das Referenzmodell der bitkom über zwei weitere Handlungsbereiche, die durch die Begriffe Datenintegration und Datengovernance bzw. Datensicherheit gekennzeichnet sind. Ansätze der Datenintegration adressieren die gemeinsame Nutzung von Daten aus unterschiedlichen Datenquellen. Dies führt zur Lösung von Konnektivitäts- und Schnittstellenproblemen, z.B. durch die Einführung einer geeigneten Middleware für die Datenintegration (Enterprise Service Bus). Eine weitere wesentliche Technologie zur Anbindung unterschiedlicher Datenquellen sind so genannte ETL Plattformen (Extract Transform Load). Ansätze der Datengovernance umfassen die Einführung und Umsetzung eines Regelwerks für den Datenzugriff. Dabei ist v.a. zu regeln, wer, wann und in welcher Form auf Daten zugreifen, Daten abrufen oder Daten verändern kann. Daher sind in diesem Bereich v.a. Lösungen in den Bereichen Identitäts- und Zugriffsmanagement sowie Datenverschlüsselung gefragt. Entsprechend Ansätze sind für Fragen in den Bereichen Datenschutz sowie Daten- und Systemsicherheit von wesentlicher Bedeutung. Dies gilt besonders für Anwendungsfälle in der Medizin und Medizintechnik.

2. Neue Technologien und Trends in der Medizin

Das oben skizzierte Referenzmodell für die Verarbeitung großer Datenmengen lässt sich auf unterschiedliche Fragestellungen in der Medizin anwenden. Exemplarisch werden an dieser Stelle nur einige ausgewählte Anwendungsbeispiele in den Bereichen Telematik, Diagnostik sowie in Bezug auf die Digitalisierung operativer Prozesse und die Nutzung von Industrie 4.0 Modellen in der Herstellung von Medizinprodukten skizziert. Der Anwendungsrahmen für die Nutzung von Daten in der Medizin und Medizintechnik ist darüber hinaus deutlich weiter und erstreckt sich dynamisch auf eine ständig wachsende Zahl von Anwendungsfällen.

2.1. Digitalisierung operativer Prozesse am Beispiel Patientenüberwachung

Ein erster Ansatz für datenbasierte Services liegt in der Digitalisierung operativer Prozesse. Damit sind Prozesse gemeint, die bereits vorliegen und auch ohne die Nutzung digitaler Technologien zu betreiben sind. Relevante Anwendungsmöglichkeiten bieten sich z.B. bei der Patientenüberwachung im Krankenhaus. Grundsätzlich ist zu berücksichtigen, dass heute noch relativ wenige Prozesse im Krankenhausumfeld digital unterstützt werden. Ein wesentlicher Ansatzpunkt bezieht sich hier z.B. auf die Kommunikation zwischen Facharzt und Klinikpersonal, aber auch zwischen den Patienten und den beteiligten Ärzten im Krankenhaus selbst. Im Rahmen der stationären Therapie sind beispielsweise die Patientenidentifikation, korrekte Medikamentenvergabe, die Kontrolle von Vitalparametern und Sicherheit bei Operationen wesentlich. Hier lassen sich RFID Systeme zur automatisierten Patientenüberwachung einsetzen. Entsprechende Systeme verfügen über einen Transponder (RFID Chip) für die Ablage von Patientendaten sowie einem Reader, der diese Daten auslesen und anpassen kann. Die Dokumentation per RFID Chip kann bereits bei der Einweisung in ein Krankenhaus ansetzen, bei der Patienten ein Armband erhalten, welches den Transponder enthält und somit eine fehlerfreie Identifikation garantiert. Über die RFID Identifikation können auch Medikamente mit Dosisangaben hinterlegt und abgerufen werden. Die gesamte Überwachung des Patienten (z.B. angeschlossene Maschinen wie Beatmungsgeräte) ist ebenso möglich wie die Kontrolle während einer Operation (Verbleib der Operationsinstrumente, Überwachung der Materiallogistik im Krankenhaus).

Die digitale Datenerfassung kann auf das Klinikpersonal erweitert werden, z.B. für die Steuerung von Zugangsberechtigungen. Patienten mit Allergien oder speziellen Hygieneanforderungen lassen sich damit ebenfalls identifizieren. Entsprechende Datensysteme können die Sicherheit im Krankenhaus deutlich erhöhen. Durch eindeutige Medikamenten- und Dosis-

angaben lassen sich Verschreibungsfehler vermeiden. Ein weiterer Anwendungsfall bezieht sich auf die Analyse von Infektionswegen durch eine Routenkontrolle des Klinikpersonals und der Patienten.

2.2. Smart Data Anwendungen in der Diagnose

Neuere Entwicklungen im Bereich der künstlichen Intelligenz weisen darauf hin, dass große und verteilte Datenbestände künftig stärker für diagnostische Zwecke relevant sind. Dabei werden heute bereits große Mengen an gesundheitsrelevanten Daten generiert. Diese stammen beispielsweise aus Fitness-Apps, Patientendaten, Forschungsergebnissen und klinischen Studien. Dabei lassen sich längst nicht alle theoretisch zur Verfügung stehenden Daten manuell verarbeiten. Entsprechend stellt sich die Frage, wie durch eine automatisierte Analyse verteilter Daten die Qualität von Diagnose und Therapie verbessert werden kann. Entsprechende Lösungsansätze werden auf der Grundlage künstlicher Intelligenz beispielsweise von der IBM unter dem Label Watson propagiert. Watson ist eine intelligente Maschine, der eine verteilte Datenbank mit unterschiedlichen Informationsquellen zur Verfügung steht. Auf Basis der verfügbaren Daten über einen Patienten analysiert Watson selbstständig weitere Datenbestände, interpretiert Studien oder Beiträge auf sozialen Netzwerken und fügt diese in den Analyseprozess ein. In Bezug auf konkrete Fragestellungen kann Watson nun Daten interpretieren und Verbindungen zwischen unterschiedlichen Datenbeständen herstellen. Dabei wählt Watson unterschiedliche Lösungen und Szenarien ab. Auf Basis der Analyse entscheidet sich Watson für eine Antwort und präsentiert diese zusammen mit der errechneten Wahrscheinlichkeit für die Validität der Lösung. Derartige Analysen lassen sich als Zusatzinformation für den behandelnden Arzt heranziehen. Dabei geht es nicht darum, den Arzt zu ersetzen oder den Faktor Mensch in der medizinischen Behandlung auszuschließen. Systeme mit künstlicher Intelligenz bieten jedoch zusätzliche Informationen zur Beschleunigung der Diagnose und der Reduzierung von Fehldiagnosen.

2.3. Industrie 4.0 Prinzipien in der Produktion von Medizinprodukten

Ein weiteres Anwendungsfeld für die Wertschöpfung durch Daten liegt in der Übertragung von Industrie 4.0 Prinzipien auf den Gesundheitsbereich. Industrie 4.0 hat sich inzwischen zu einem Schlagwort mit multidimensionaler Bedeutung entwickelt. Im Kern geht es jedoch um den Einsatz digitaler Technologien bei der industriellen Produktion. Entsprechend lassen sich Sensoren und Akteure für die Analyse und Steuerung von Maschinen einsetzen. Häufig

entsteht ein digitales Abbild physischer Produktionsprozesse. Dies kann über Schnittstellen wie Apps und Portale an weitere Interessengruppen übermittelt bzw. verteilt werden. Durch die digitale Produktionssteuerung lässt sich die Flexibilität und Variantenzahl im Produktionsprozess erhöhen. Als Leitbild gilt die Fertigung von individualisierten Produkten in der Stückzahl 1. Entsprechende Anwendungen sind auch bei Medizinprodukten denkbar bzw. in einigen Bereichen bereits umgesetzt. Häufig ist dafür eine Kombination aus bildgebenden Analyse- und Visualisierungsverfahren mit flexiblen Produktionstechniken erforderlich. Anwendungsfälle zeigen sich beispielsweise bei der individuellen Anpassung von Prothesen oder der patientenindividuellen Analyse von Herzkrankgefäßen und der entsprechenden Produktion von passgenauen Stents. Dabei ist grundsätzlich davon auszugehen, dass sich Individualisierung der Produktion von Medizinprodukten durch Verfahren im Bereich des so genannten 3D-Drucks weiter ausbreiten wird.

2.4. Wearables und Telematikdienste

Weitere Anwendungsfälle digitaler Technologien zeigen sich im Bereich der so genannten Wearables und bei der Nutzung von Telematikdiensten. Wearables sind integrierte Computersysteme, die sich häufig unsichtbar und in anderen Dingen integriert direkt am Körper tragen lassen. Prominente Beispiele für Wearables finden sich bei Brillen und Uhren (Smart Glasses, Smart Watch). Jedoch lassen sich Wearables inzwischen über interaktive Materialien auch in Stoffe einarbeiten, so dass die Überwachung von Vitalparametern über körpernahe IT-Systeme möglich ist. Auf Grund der annährend flächendeckenden Konnektivität sind entsprechende Daten mobil und jederzeit verfügbar. Durch entsprechende Systeme entsteht eine weiterführende Innovationsdynamik bei der Entwicklung medizinischer Anwendungsfälle. Wearables und mobil erzeugte Daten lassen sich beispielsweise für die Ferndiagnostik einsetzen. Entsprechende Anwendungen für Schlaganfälle, Herzinfarkte und andere Krankheitsbilder sind bereits verfügbar. Durch die mobile Datenerhebung lassen sich Risikoszenarien früher erkennen, einfache therapeutische Implikationen sind in der Regel direkt auf den Patienten übertragbar. Dadurch bieten sich auch wertschöpfende Anwendungsfälle für die post-stationäre Betreuung von Patienten.

3. Kompetenznetzwerke

Bei der Umsetzung der skizzierten Möglichkeiten befinden sich die meisten Interessengruppen in der deutschen Gesundheitsbranche noch im Frühstadium. Zum Teil lassen sich erste

experimentelle Ansätze in einzelnen Verbundkonstellationen und Modellprojekten beobachteten. Im Kern geht es bei der Umsetzung häufig um die Finanzierung entsprechender Lösungen. Dabei weisen die skizzierten Beispiele jedoch auf etliche Möglichkeiten der direkten Refinanzierung hin. Mindestens genauso relevant wie der Aufbau von Finanzlösungen ist jedoch die Entwicklung einer entsprechenden Kompetenzbasis. Dies lässt sich häufig auf der Grundlage von Kompetenznetzwerken erschließen. Die relevanten Interessengruppen der Gesundheitsbranche müssen daher noch deutlich stärker mit Technologie- und Lösungspartnern kooperieren. Dazu zählen u.a. IT-Unternehmen, Softwarehersteller, Hardwareausrüster für Sensoren und Aktoren, Pflegedienstleister, kommunale Partner und Rechenzentren aber auch innovative Start-Ups zu Gesundheitsthemen.

4. Ausblick und Perspektiven

Digitale Innovationen werden in der Medizin und Medizintechnik in den kommenden Jahren an Bedeutung gewinnen. Dabei basiert die Wertschöpfung in der Regel auf der Verwendung von Daten für innovative Produkte und Services. Referenzmodelle für das Management von Daten weisen auf die damit verbundenen Gestaltungsfelder hin. Die meisten Interessengruppen der Medizin verfügen in dieser Hinsicht über eine schwache Kompetenzbasis. Daher sind in den kommenden Jahren geeignete Netzwerkstrukturen zu fördern, die einen schnellen Aufbau entsprechender Kompetenzen und Fähigkeit für die Digitalisierung der Medizintechnik fördern.

Literatur

BITKOM (2014): Big Data Technologien. Wissen für Entscheider. Download am 12.02.2016,

<https://www.bitkom.org/Publikationen/2014/Leitfaden/Big-Data-Technologien-Wissen-fuer-Entscheider/140228-Big-Data-Technologien-Wissen-fuer-Entscheider.pdf>

King, G. (2013). Big Data is Not About the Data!. Presentation (Harvard University USA, 19 November 2013).

Mayer-Schönberger, V., & Cukier, K. (2013). Big data: A revolution that will transform how we live, work, and think. Houghton Mifflin Harcourt.

PEEK als Hochleistungskunststoff in der Medizintechnik

- **PEEK in der Medizintechnik und Dentalanwendungen**
- **Chance und Herausforderung am Beispiel dentaler Anwendungen**

F. Claus, Evonik Industries AG, Marl

Kurzfassung

Werkstoffe in der Zahntechnik werden hauptsächlich unter dem Kostenaspekt betrachtet. Ein günstiges und geeignetes Material muss aber auch sämtliche Anforderungen erfüllen , die die verschiedenen Zulassungsverfahren für Medizinprodukte mit sich bringen. Darüber hinaus wird jedoch auch eine Verbesserung und Weiterentwicklung zu bestehenden Materialien gefordert. Das Thema Allergie steht hier mit im Focus.

- PEEK in der Medizintechnik und Dentalanwendungen

PEEK wird u.a aufgrund seiner mechanischen und biologischen Eigenschaften verwendet für Applikationen in der Orthopädie , insbesondere in der Wirbelsäulen Chirurgie als Platzhalter für entfernte Bandscheiben, in der CranoMaxilloFacial (CMF) Chirurgie als Defektverschluss, in der Sportmedizin als Verankerungselement und auch bei Kardio-Vaskulären Implantaten , wie z.B Herzklappen und Stents.

Seit Einführung der CAD/CAM Technik in der Zahntechnik und Zahnmedizin werden immer mehr Werkstoffe und damit auch Kunststoffe mit dieser Technologie verarbeitet.

- Chance und Herausforderung am Beispiel dentaler Anwendungen

Partieller herausnehmbarer Zahnersatz



Anforderungen an moderne Kunststoffe

VESTAKEEP® PEEK:

Eine geringe Abrasion, auch beim Antagonisten (Gegenzahn) ist wünschenswert, PEEK verhält sich hier sehr antagonistenfreundlich und durch seine Stoßdämpferwirkung auch kiefergelenksfreundlich.

Gefordert ist die Kompatibilität mit den gängigen Veneer und Composite Materialien .

Peek erlaubt Konstruktionen, die sowohl temporär als auch für den dauerhaften Einsatz und festsitzenden Einsatz gestaltet werden können,

abhängig vom Therapieplan.

Plaque-Resistenz muss gegeben sein, sei es durch eine abschliessende Politur oder eventuelle Plasmabehandlung.

Biokompatibilität und Biostabilität:

Für VESTAKEEP® PEEK Granulate und Halbzeuge wurden alle Nachweise bezüglich Biokompatibilität und Toxizität erbracht, die zur Zulassung der jeweiligen Medizinprodukte erforderlich sind.

VESTAKEEP® PEEK besitzt eine hohe chemische Resistenz, ideal für den Einsatz in der Mundhöhle.

Die Metallfreiheit bringt die Vorteile des geringeren Gewichtes und der geringen thermischen Konduktivität mit sich.

Wesentlicher Vorteil ist jedoch die Prävention allergischer Reaktionen auf Metallintoleranzen.



Systematische Entwicklung modellbasierter Prüfungen für Medizinprodukte nach Richtlinie VDI 5703

Systematical development for a model-based testing of medical devices according to guideline VDI 5703

M. Kruse, M.Sc., Dipl.-Ing. V. N. Gesche,

Prof. Dr. med. S. Jockenhövel,

Abteilung Medizinische Fasersysteme, Bereich Medizinische Textilien,
Institut für Textiltechnik der RWTH Aachen

Kurzfassung

Die Medizintechnik ist eine hochgradig innovative Branche, in der kontinuierlich neue Produkte entwickelt werden. Der beständigen Innovation gegenüber steht die hohe Regulierung des Marktes. Hieraus erwächst die Pflicht des Produzenten/Inverkehrbringens zur Erbringung des Nachweises, dass seine Produkte den gesetzlichen und normativen Anforderungen der Medizintechnik genügen.

Für neu entwickelte Medizinprodukte stehen in vielen Fällen keine konkreten Prüfvorschriften zur Verfügung, da existierende Prüfverfahren auf Grund fehlender Analogien zu bestehenden Produkten nicht angewendet werden können. An dieser Stelle setzt die „VDI Richtlinie 5703 – Systematische Entwicklung modellbasierter Prüfungen für Medizinprodukte“ an. Die Richtlinie gibt dem Anwender ein geeignetes Hilfsmittel an die Hand, um zu entscheiden, ob und wie eine Prüfung, z.B. der physikalischen Eigenschaften eines Produktes durchzuführen ist. Die Prüfvorschrift bietet einen Leitfaden, um schrittweise von der Bestimmung möglicher auftretender Risiken und deren Reduzierung über die Spezifikation der notwendigen Prüfungen zur abschließenden Erstellung einer Bewertung und der Validierung der entwickelten Prüfvorschrift zu gelangen.

Diese systematische Vorgehensweise wird am Beispiel eines textilen Implantates erläutert.

Abstract (optional)

The medical technology sector is a highly innovative sector indicating a continuous development of new products. However the medical device market is also determined by high regulation standards from the authorities. The manufacturer/distributor has the obligation to proof that his product complies with the legal and normative requirements.

In many cases there are no precise test instructions for newly developed medical devices. In some cases there may be a normative liability to verify the properties of the medical device, nonetheless without specifying the exact test procedure. This is where the "VDI-Guideline 5703 – Systematical development for a model-based testing of medical devices" offers a tool to the user to decide whether and how a test procedure needs to be realised. The guideline provides a stepwise approach to the development of a new test instruction. It starts with the identification of possible risks and leads to the reduction of those risks through the specification of the necessary test methods. The last step of the process is the validation of the newly developed test method.

This systematical approach will be explained on the basis of a textile implant.

1. Einleitung

Die europäische sowie insbesondere die deutsche Medizintechnik-Branche gelten als innovative und wachsende Wirtschaftszweige. Am stetig wachsenden Weltmarkt (bis 2018 durchschnittliches Wachstum + 4,5 %) nehmen die deutschen Hersteller von Medizintechnikprodukten den zweiten Platz nach den USA ein.^[1] Dies geht insbesondere auf eine kontinuierliche Neuentwicklung von Produkten und Anwendungen zurück. Ein grundlegendes Merkmal des Medizintechnik-Marktes ist allerdings der hohe Regulierungsgrad. Damit geht die intensive Prüfung der Produkte während des gesamten Produktlebenszyklus beginnend mit dem Entwicklungsprozess bis zum anschließenden Markteintritt einher. Diese Prüfungen sind notwendig, um den Nachweis erbringen zu können, dass das Produkt den geltenden gesetzlichen sowie normativen Anforderungen genügt und eine Gefährdung des Patienten durch das Medizinprodukt ausgeschlossen wird. Hierbei tritt insbesondere für vollständig neuartige medizintechnische Produkte der Fall ein, dass es keine standardisierten Prüfverfahren gibt bzw. sich die Auswahl einer geeigneten Prüfung auf Grund fehlender Regelungen schwierig gestaltet. Die Erstellung einheitlicher Prüfregelungen wird durch die Vielfalt bzw. Unterschiede, der für dieselbe Therapieanwendung konzipierten, am Markt erhältlichen Produkten erschwert.

Die VDI-Richtlinie 5703 wurde für den Fall fehlender konkreter Prüfvorgaben entwickelt. Sie systematisiert die relevanten Begriffe und bietet einen Leitfaden zur methodischen Auswahl, Entwicklung und Festlegung einer Prüfstrategie. Zu Beginn der Entwicklung wird als Ausgangspunkt der Zweck der Prüfung bestimmt. Anschließend werden bereits bestehende Prüfstandards erfasst und in einem Risikomanagementprozess (nach DIN EN ISO 14971:2013-04) zu Grunde gelegt. Dieser Prozess dient der Bestimmung, ob

ein neues Prüfverfahren für das betrachtete Produkt zu entwerfen ist oder bereits bestehende Prüfsystematiken angewendet werden können. Mit Hilfe der VDI Richtlinie 5703 können Prüfungen z.B. auf Basis physikalischer, chemischer, biologischer oder numerischer Modelle entwickelt werden. Die entwickelten Modelle decken von der Produktentwicklung über den Funktions- und Sicherheitsnachweis bis hin zur Zertifizierung und Vergütung durch die Krankenkassen alle Lebenszyklen eines medizintechnischen Produktes ab. Nicht geeignet ist diese Richtlinie für die Prüfmodellentwicklung für klinische Untersuchungen am Menschen, an Software und Produkten in denen medizintechnische Produkte mit Pharmaka oder Zellen kombiniert (ATMPs) werden.

2. Methodisches Vorgehen bei der Entwicklung von modellbasierten Prüfungen nach der VDI 5703 am Beispiel einer Ohrprothesenankopplungsstruktur (OPRA)

Die Erkrankung eines Patienten an einer chronischen Mittelohrentzündung kann schwerwiegende Folgen wie den Abbau der Gehörknöchelchen im Mittelohr bedeuten. Die Zerstörung der Schallleitung zwischen Trommelfell und Innenohr führt zur Ertaubung des Patienten. Durch den Einsatz eines Mittelohrimplantats aus Titan kann die Wiederherstellung des Hörvermögens operativ erfolgen. (Bild 1)

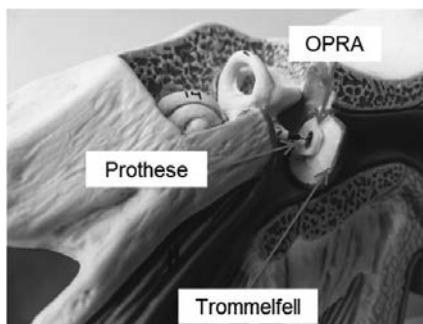


Bild 1: Einsatz eines Mittelohrimplantats zur Wiederherstellung des Hörvermögens nach Abbau der Gehörknöchelchen^[2]

Die eingesetzten Implantate haben unmittelbar nach der Implantation eine geringe Haftung auf dem Untergrund (Trommelfell). Daher kann es durch ein Verrutschen oder Abrutschen der Prothese innerhalb der ersten Monate nach der Operation zu einer Fehlfunktion kommen. Die Deplatzierung der Prothese führt zu einer erneuten Unterbrechung der Schallleitung. Eine Behandlung dieses Defektes ist nur durch einen erneuten operativen Eingriff mög-

lich. Aus diesem Grund wird in dem BMBF-Projekt OPRA an einer textilen Struktur geforscht, die eine Stabilisierung der Prothese auf der Trommelfelloberfläche unmittelbar ab Implantationszeitpunkt leistet. Für eine langfristige Stabilisierung soll die Ohrprothesenankopplungsstruktur (OPRA) zusätzlich eine Zelladhäsion auf die Prothesenoberfläche vermitteln.

Elektrogesponnene Vliese erfüllen auf Grund ihrer Eigenschaften die genannten Anforderungen. Die Vliese bestehen in der Regel aus Fasern mit Durchmessern im Bereich einiger hundert bis ca. 5000 nm. Die Fasern unterstützen sowohl ein Zellwachstum in Richtung der Prothese als auch eine verbesserte Haftung der Prothese auf der Trommelfelloberfläche. Neben den biomedizinischen Evaluierungen wird innerhalb des Projektes OPRA ebenfalls die Schwingungsdämpfung der Vliese untersucht. Hierfür muss ein Prüfstand neu konzipiert werden, diese Entwicklung erfolgt nach der VDI-Richtlinie 5703.

Die Anwendung der VDI-Richtlinie erfordert im ersten Schritt die Feststellung des Prüfbedarfs. Dies erfolgt in der Regel durch einen Risikomanagementprozess oder durch regulative bzw. normative Vorgaben. Der anschließende Schritt beinhaltet die Überprüfung der Anwendbarkeit der VDI-Richtlinie 5703 auf den konkreten Fall und die Definition des oder der Prüfzweck/e. (vgl. Bild 2) Im Fall der OPRA ergibt der Risikomanagementprozess eine mögliche Gefährdung der Schallübertragung zwischen Trommelfell und Prothese durch eine Schwingungsdämpfung des eingesetzten Vlieses (OPRA). Aus der festgestellten Gefährdung leitet sich der Prüfzweck (Bestimmung der Schwingungsdämpfung durch die OPRA) ab. Durch die Festlegung des Prüfzwecks ist die Grundlage für die Erstellung der Prüfstrategie gelegt. Hierbei wird kontrolliert, ob ein bereits bestehendes, standardisiertes oder allgemein akzeptiertes Prüfverfahren angewendet werden kann. Ist dies der Fall, ist keine Neuentwicklung eines Prüfverfahrens angezeigt. Wird bei der Kontrolle bereits bestehender Messverfahren festgestellt, dass mit Hilfe einer Prüftechnik, die für andere Zwecke entwickelt wurde Analogieschlüsse gezogen werden können, kann dieses Verfahren angewendet bzw. durch Modifikation (nach VDI 5703) auf den Prüfzweck angepasst werden. Wird innerhalb dieser Überprüfung keines der bestehenden Prüfverfahren als geeignet erachtet, kann die Neuentwicklung eines Verfahrens nach der vorliegenden Richtlinie durchgeführt werden. Diese Überprüfung führt zu dem Ergebnis, dass bereits für medizinische Anwendungen mittels Laser-Vibrometrie die Schwingungen des Trommelfells erfasst werden. Auf Basis dieses Prüfverfahrens wird nun ein Prüfstand entwickelt, der eine Schwingungsübertragung vom Trommelfell auf das Innenohr modelliert.

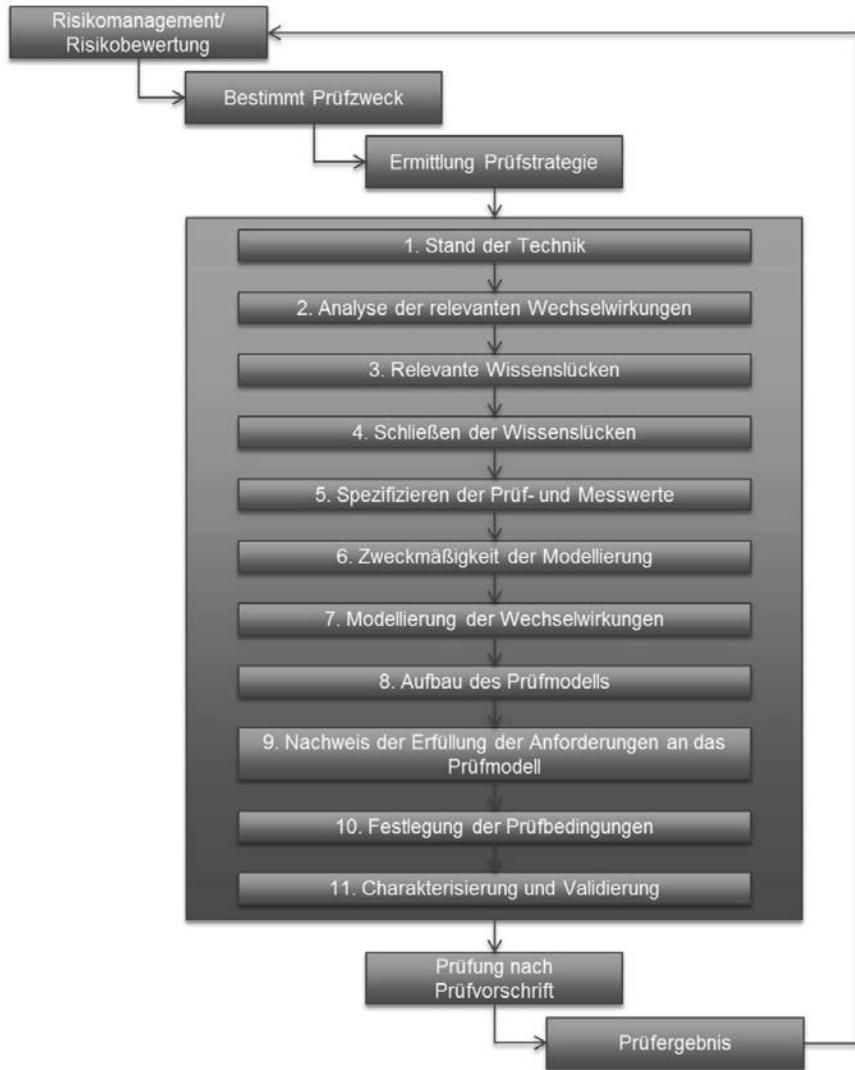


Bild 2: Vorgehensweise bei der Prüfung auf der Grundlage des Risikomanagements^[3]

Bei der Neuentwicklung oder Anpassung eines Prüfverfahrens wird auf Basis der Prüfzwecke die Prüfstrategie festgelegt. Diese definiert die Art, die Anzahl und den Umfang der

durchzuführenden Prüfungen, sowie die zeitliche Abfolge, die durchzuführende Stelle und die erforderlichen Ressourcen. (1.) Der erste Schritt bei der Entwicklung der Prüfstrategie ist ein Abgleich mit dem Stand der Technik. Dieser ergibt für das Beispiel der Ohrprothese, dass zum einen bisher keine Prüfverfahren zur Schwingungsdämpfung existieren, da ein ähnliches Medizinprodukt nicht existiert. Zum anderen muss die Gefährdung einer Schwingungsdämpfung durch das Vlies betrachtet werden, da Vliese grundsätzlich zur Schall- und Vibrationsdämmung eingesetzt werden. (2.) Anschließend werden die für das Medizinprodukt relevanten Wechselwirkungen im Einsatzumfeld betrachtet. Die OPRA wird zwischen Trommelfell und Prothese in den Gehörgang eingebracht. Das bedeutet, dass ankommende Schallwellen das Trommelfell in Schwingung versetzen, die auf die Prothese und von dieser auf das Innenohr übertragen werden. Bei der Übertragung der Vibrationen vom Trommelfell auf die Prothese kann die OPRA eine Schwingungsdämpfung verursachen und so die Geräuschempfindlichkeit des Patienten verringern.

Im Rahmen der Festlegung der Prüfstrategie kann es vorkommen, dass Wissenslücken im Bereich der Wechselwirkungen oder des allgemeinen Verhaltens des Medizinproduktes mit seiner Umwelt festgestellt werden. Ist dies der Fall, müssen ergänzende Untersuchungen zur Festlegung der Grenzwerte, Mess- und Prüfgrößen durchgeführt werden. (3.) Eine relevante Wissenslücke im Fall der OPRA ist, dass die tatsächliche Schwingungsübertragung der Prothese nicht bekannt ist. (4.) Daher muss, bevor eine Bestimmung der Schwingungsdämpfung der OPRA durchgeführt werden kann, die Schwingungscharakteristika der Prothese bestimmt werden. Sind die relevanten Wissenslücken geschlossen, werden die Prüf- und Messwerte spezifiziert (5.). Das für das Anwendungsbeispiel relevante Messergebnis ergibt, dass die Dämpfung durch die OPRA die Übertragung von Schallwellen nicht um mehr als 10 % reduzieren darf. Nach Ermittlung der relevanten Wechselwirkungen erfolgt die Modellbildung. Hierzu kann eine Vereinfachung der tatsächlichen Einsatzsituation des Medizinproduktes im menschlichen Körper durchgeführt werden. Durch dieses Verfahren werden nur die für die Bestimmung der Prüfgröße relevanten Parameter erfasst. (6.) Durch die Modellierung wird das Prüfmodell für die OPRA vereinfacht, da die Dämpfung der OPRA zweifelsfrei bestimmt werden soll. Hierfür ist eine genaue Abbildung der Struktur des Mittelohrs nicht notwendig, da innerhalb der Entwicklungsphase der Fokus auf die Messung materialspezifischer Kennwerte gelegt wird. Eine Vereinfachung des Anwendungsfalls eines Medizinproduktes ist nur dann zulässig, wenn der Nachweis vorliegt, dass das entwickelte Modell reproduzierbare, mit den realen Wechselwirkungen vergleichbare Resultate erzielt. Dieser Nachweis muss im Rahmen der Charakterisierung und Validierung des Prüfverfahrens erbracht werden. (7.) Für die tatsächliche Messung der Wechselwirkungen, hier der Dämpfung,

muss ein Messmodell entwickelt werden. Dazu wird die Prothese zwischen zwei gespannte Membranen gesetzt. Eine der Membranen stellt das Trommelfell dar, hier wird die Schwingungsanregung durchgeführt. Die Prothese überträgt diese Schwingungen anschließend auf eine zweite Membran, die die Abnahme am Innenohr darstellt. Die Vibration der zweiten Membran wird durch das Laser-Vibrometer erfasst und ausgewertet. (Bild 3)

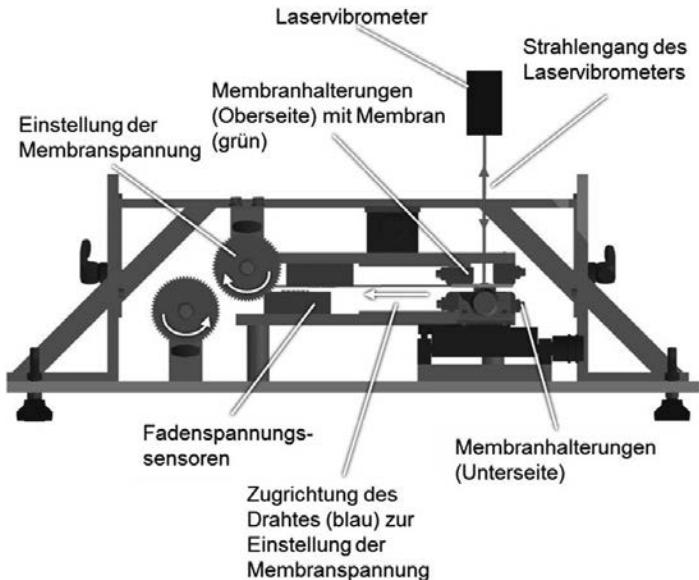


Bild 3: Modell des Prüfstandes zur Untersuchung der Dämpfungseigenschaften der OPRA

Nach Festlegung aller relevanten Rahmenbedingungen und Wechselwirkungen kann mit dem Aufbau (8.) des Prüfmodells begonnen werden. Je nach Anwendungsgebiet und der zu untersuchenden Wechselwirkungen können physikalische, chemische, biologische oder analytisch-numerische Modelle entwickelt werden. Anschließend erfolgt die Untersuchung, ob das entwickelte Modell die festgelegten Anforderungen erfüllt. (9.) Die wesentlichen Anforderungen, die an den Prüfstand in Bild 3 gestellt werden, sind die reproduzierbaren Einstellungen der Membranspannung sowie die exakte Positionierung der Prothese im Strahlengang des Vibrometers. Die Erfüllung der Anforderungen wird vor Nutzungsbeginn messtechnisch (Fadenspannungssensoren und Positionsvermessung) nachgewiesen. Bei der Feststellung von Abweichungen gegenüber den Vorgaben ist eine Optimierung der Modellierung nötig.

Ist der Nachweis erfolgt, dass alle Anforderungen an ein Modell erfüllt werden, erfolgt die Festlegung der Prüfbedingungen. (10.) Im Falle des Prüfaufbaus für die OPRA wird festgelegt, dass die Dämpfungsmessung für ein bestimmtes Zeitintervall je Frequenz aus dem Spektrum des für den Menschen hörbaren Bereiches erfolgt. Der letzte Entwicklungsschritt (11.) ist die Charakterisierung mit anschließender Validierung des Prüfmodells. Hier wird die Wiederholpräzision und Reproduzierbarkeit des Prüfmodells untersucht (Charakterisierung). Durch die Bestimmung der Verfahrenskenngrößen des Prüfaufbaus kann die Leistungsfähigkeit (z.B. Wiederholgenauigkeit, Robustheit) des Modells evaluiert werden. Aufbauend auf der Charakterisierung erfolgt anschließend die Validierung. Diese weist die Erfüllung der besonderen Anforderungen an das Prüfmodell nach und bestätigt die Eignung für den beabsichtigten Gebrauch. Die Validierung des Prüfmodells für die OPRA kann z.B. durch die Erhebung und Auswertung von Daten aus einem Tiermodell erfolgen. Die erfassten Messergebnisse werden anschließend mit den Messdaten des Prüfmodells abgeglichen.

Für den Einsatz des nach dieser Richtlinie entwickelten Prüfverfahrens wird eine Prüfvorschrift erstellt. Diese enthält die zur Durchführung einer Messung am Prüfmodell nötigen Schritte als detaillierte Verfahrensanweisungen und bietet damit eine verbindliche Handlungsanweisung für jede durchzuführende Prüfung. Das Ergebnis der durchgeföhrten Prüfungen ist die Prüfgröße, d.h. die Beschreibung des gemessenen Objektes durch verschiedene Messgrößen. Anhand der Prüfgröße kann ein Fehlerrisiko nachgewiesen werden und/oder die nötige Maßnahme zur Beherrschung des Risikos abgeleitet werden.

- [1] Branchenbericht der Commerzbank AG Pharma/Medizintechnik
- [2] Wir danken dem BMBF für die Finanzierung und Unterstützung des Forschungsprojektes OPRA, FKZ: 031A197
- [3] VDI-Richtlinie 5703 – Systematische Entwicklung modellbasierter Prüfungen für Medizinprodukte

Zulassung und Implementierung neuer Nanotechnologien in der Medizintechnik

VDI Richtlinie NanoMed / VDI 5710 Entwurf

Dipl.-Ing **W. Kexel**, TÜV Technische Überwachung Hessen GmbH

Neben der Lösung von technischen Herausforderungen bei neuen Technologien sind vor der Implementierung oft hohe Hürden bei der Zulassung zu überwinden.

Der Arbeitskreis „Nanotechnik in der Medizintechnik“ hat sich zum Ziel gesetzt einen Leitfaden zu erstellen, der Forschern, Entwicklern, Ingenieuren und innovativen Unternehmen hilft, die Zulassungshürden zu kennen und diese frühzeitig im Rahmen der Entwicklung zu berücksichtigen

Zielsetzung der VDI Richtlinie 5710:

Der VDI-Richtlinienausschuss „Zulassung und Implementierung neuer Nanotechnologien in der Medizintechnik“ erarbeitet eine Richtlinie zur Zulassung und Implementierung neuer Nanotechnologien in der Medizintechnik, die als Leitfaden für Unternehmen gedacht ist, die neue Medizintechnische Produkte auf den Markt bringen wollen.

Die Nanotechnologie steuert sowohl im Bereich der Medizinprodukte wie auch bei den Arzneimitteln einen Beitrag zur Medizintechnik bei. Im ersten Fall geht es im Wesentlichen um den Kontakt von Materialien mit dem menschlichen Körper. Dieser Kontakt soll so gestaltet werden, dass er dem Körper und dem Heilungsvorgang zuträglich ist, was im Allgemeinen mit biokompatibel umschrieben wird. Hierzu sind die Materialoberflächen hinsichtlich chemischer Zusammensetzung und Topographie bis in den Nanometerbereich zu adaptieren. Die entsprechenden Medizinprodukte können für therapeutische Anwendungen wie beispielsweise Implantate, Katheter, Dialyseenheiten aber auch Kontaktlinsen und Verbandmaterien verwendet werden. Im Bereich der Diagnostik werden ebenso Geräte, die im Kontakt mit biologischen Flüssigkeiten zur Erkennung oder Überwachung von Krankheiten eingesetzt werden hinsichtlich ihrer Oberflächen ausgerüstet, um zuverlässige Messwerte beispielsweise auf Mikrotiterplatten wie auch von Sensoren zu erreichen.

Neben den bioinerten Oberflächen stellen auch bioaktive Oberflächen einen Beitrag der Nanotechnologie zur Medizintechnik dar. Hierzu gehören Oberflächen, die mit Biomolekülen

ausgerüstet sind, die eine spezifische Reaktion mit Körperflüssigkeiten eingehen, oder aus denen auch biologische aktive Stoffe freigesetzt werden. Hier stellt sich dann die Frage, ob hier das Medizinproduktegesetz oder das Arzneimittelgesetz für eine geplante Anwendung zu berücksichtigen ist.

Die VDI Richtlinie beschränkt sich in ihrer Betrachtung auf Medizinprodukte.

▪ **1 → Anwendungsbereich**¶

Diese VDI-Richtlinie stellt einen Leitfaden dar und gibt Empfehlungen, welche Schritte bei der CE-Kennzeichnung (Konformitätsbewertung) und Implementierung neuer Nanotechnologien in der Medizintechnik notwendig sind, um die regulatorischen Anforderungen der unterschiedlichen Gesetze und Verordnungen zu erfüllen. Sie ermöglicht es dem Anwender, bereits frühzeitig Problemstellungen bei der Zulassung zu erkennen und entsprechende Maßnahmen in die Wege zu leiten.¶

Auszug aus Richtlinienentwurf VDI 5710

Gesetzlicher Rahmen:

In Europa dürfen Medizinprodukte nur In-Verkehr gebraucht werden, wenn sie vorher ein Konformitätsbewertungsverfahren durchlaufen haben. Allgemein spricht man von „Zulassung“, obwohl dies formal nicht korrekt ist.

Europäisch wird dies z.Zt. in drei EU-Richtlinien geregelt:

* RICHTLINIE 90/385/EWG DES RATES vom 20. Juni 1990 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über **aktive implantierbare medizinische Geräte**

* RICHTLINIE 93/42/EWG DES RATES vom 14. Juni 1993 über **Medizinprodukte**

* RICHTLINIE 98/79/EG DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 27.

Oktober 1998 über **In-vitro-Diagnostika**

In Deutschland erfolgte die Umsetzung im

* **Gesetz über Medizinprodukte (Medizinproduktegesetz - MPG)**

Auf europäischer Ebene erfolgt z.Zt. eine Überarbeitung und es ist geplant zwei EU-Verordnungen zu beschließen. Die vorliegenden Entwürfe gehen hierbei auch gezielt auf Aspekte der Nanotechnologie, insbesondere bei der Risikoklassifizierung, ein.

Zur Durchführung eines Konformitätsbewertungsverfahrens sind prinzipiell 9 Schritte zu durchlaufen.

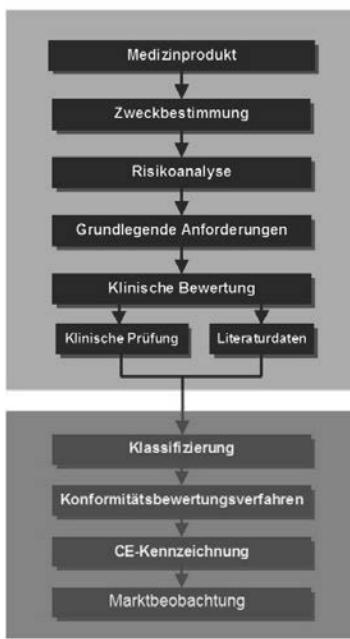


Bild 1: 9 Schritte zur CE-Kennzeichnung von Medizinprodukten

Eine entscheidende Frage bei der Zulassung ist die Klärung welchen gesetzlichen Anforderungen das Produkt unterliegt.

Hierzu ist es notwendig, dass der Hersteller die Zweckbestimmung des Produktes festlegt. Für jedes Medizinprodukt muss vom Hersteller eine Zweckbestimmung festgelegt werden, um den geplanten Einsatz und die Anwendung des Produktes und dessen Grenzen zu bestimmen.

Die Zweckbestimmung wird in der Medizinprodukte-Richtlinie definiert als:

Verwendung, für die das Produkt entsprechend den Angaben des Herstellers in der Etikettierung, der Gebrauchsanweisung und/oder dem Werbematerial bestimmt ist.

Ein frühzeitige Klärung ist entscheidend, um im Rahmen der Entwicklung die entsprechenden Prüfungen und Tests zu planen, durchzuführen und zu dokumentieren. Eine zu späte

Klärung kann zu erheblichen Verzögerungen und Kosten z.B. bei klinischen Prüfungen nach Arzneimittel Recht oder Medizinproduktegesetz, führen.

Grundlegende Anforderungen

In der Europäischen Union dürfen Medizinprodukte nur In-Verkehr gebracht werden, wenn sie eine CE-Kennzeichnung tragen.

Das Deutsche Medizinproduktegesetz schreibt vor:

§ 6 Voraussetzungen für das Inverkehrbringen und die Inbetriebnahme

Abs. (2) *Mit der CE-Kennzeichnung dürfen Medizinprodukte nur versehen werden, wenn die Grundlegenden Anforderungen nach § 7, die auf sie unter Berücksichtigung ihrer Zweckbestimmung anwendbar sind, erfüllt sind und ein für das jeweilige Medizinprodukt vorgeschriebenes Konformitätsbewertungsverfahren nach Maßgabe der Rechtsverordnung nach § 37 Abs. 1 durchgeführt worden ist.*

Damit ist im Rahmen der Zulassung der Nachweis durch den Hersteller zu erbringen, dass sein Produkt diese Grundlegenden (Sicherheits-) Anforderungen erfüllt.

Wie kann dieser Nachweis erbracht und dokumentiert werden?

Anwendung harmonisierter Normen

Für die ganz große Zahl der Medizinprodukte ist dies durch den Nachweis der Erfüllung sogenannter Harmonisierter Normen möglich.

Vermutungswirkung von Normen

Die Anwendung von Normen ist freiwillig und gesetzlich nicht vorgeschrieben. Dem Hersteller ist es freigestellt andere technische Lösungen anzuwenden, die nicht einer Norm entsprechen. Er muss jedoch nachweisen, dass die gewählte Lösung konform mit den grundlegenden Anforderungen der jeweiligen Richtlinie ist. Dieses Konzept lässt dem Hersteller die Möglichkeit neue innovative Lösungen, schnell in vermarktungsfähige Produkte umzusetzen.

Nicht immer deckt nur eine harmonisierte Norm alle grundlegenden Anforderungen eines Produktes ab. Die ist insbesondere bei neuen innovativen Technologien, wie z.B. bei der Nanotechnologie der Fall. In einem solchen Fall ist der Hersteller verpflichtet, andere einschlägige technische Spezifikationen, soweit vorhanden, heranzuziehen, um allen grundlegenden Anforderungen einer Richtlinie gerecht zu werden.

Erfüllt jedoch ein Medizinprodukt alle für es zutreffenden harmonisierten Normen, wird vermutet, dass es auch die im Gesetz vorgeschriebenen Grundlegenden Anforderungen erfüllt.

Dieses Prinzip wird als „Konformitätsvermutung“ mit einer Richtlinie durch Anwendung harmonisierter Normen bezeichnet.

Dies wird nochmals in der Begründung zur Medizinproduktberichtlinie unterstrichen:

*„Entsprechend den in der Entschließung des Rates vom 7. Mai 1985 über eine neue Konzeption auf dem Gebiet der technischen Harmonisierung und der Normung festgelegten Grundsätzen müssen sich die Regelungen bezüglich der Auslegung und Herstellung von Medizinprodukten auf die Bestimmungen beschränken, die erforderlich sind, um den **grundlegenden Anforderungen** zu genügen. Da es sich hier um Anforderungen grundlegender Art handelt, müssen diese an die Stelle der entsprechenden einzelstaatlichen Bestimmungen treten. Die **grundlegenden Anforderungen** müssen mit der nötigen Sorgfalt angewandt werden, um dem Stand der Technik zum Zeitpunkt der Konzeption sowie den technischen und wirtschaftlichen Erwägungen Rechnung zu tragen, die mit einem hohen Maß des Schutzes von Gesundheit und Sicherheit zu vereinbaren sind.“*

*Zum **Nachweis der Übereinstimmung mit den grundlegenden Anforderungen** und zur Ermöglichung der Kontrolle dieser Übereinstimmung sind auf **europäischer Ebene harmonisierte Normen** zur Verhütung von Risiken im Zusammenhang mit der Auslegung, Herstellung und Verpackung medizintechnischer Produkte wünschenswert. Diese auf europäischer Ebene harmonisierten Normen werden von privatrechtlichen Einrichtungen entwickelt und müssen ihren unverbindlichen Charakter behalten. Das Europäische Komitee für Normung (CEN) und das Europäische Komitee für elektrotechnische Normung (CENELEC) sind als zuständige Gremien für die Ausarbeitung harmonisierter Normen im Einklang mit den am 13. November 1984 unterzeichneten allgemeinen Leitlinien für die Zusammenarbeit zwischen der Kommission und diesen beiden Einrichtungen anerkannt. Eine harmonisierte Norm im Sinne dieser Richtlinie ist eine technische Spezifikation (europäische Norm oder Harmonisierungsdokument), die im Auftrag der Kommission von einer dieser beiden Einrichtungen bzw. von beiden im Einklang mit der Richtlinie 83/189/EWG des Rates vom 28. März 1983 zur Festlegung eines Informationsverfahrens auf dem Gebiet der Normen und technischen Vorschriften sowie gemäß den obengenannten allgemeinen Leitlinien ausgearbeitet worden ist. 3) (1)*

In der Medizinproduktberichtlinie wird dies durch folgende Artikel geregelt:

Artikel 3 Grundlegende Anforderungen

Die Produkte müssen die grundlegenden Anforderungen gemäß Anhang I erfüllen, die auf sie unter Berücksichtigung ihrer Zweckbestimmung anwendbar sind.

Artikel 5 Verweis auf Normen

(1) Die Mitgliedstaaten gehen von der Einhaltung der grundlegenden Anforderungen gemäß Artikel 3 bei Produkten aus, die den einschlägigen nationalen Normen zur Durchführung der harmonisierten Normen, deren Fundstellen im Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften veröffentlicht wurden, entsprechen; die Mitgliedstaaten veröffentlichen die Fundstellen dieser nationalen Normen.(1)

Ein Medizinprodukt, das in den Verkehr gebracht wird, oder das erstmalig betrieben wird muss die „Grundlegenden Anforderungen“, erfüllen. Diese Anforderungen sind im Anhang I der Medizinproduktverordnung beschrieben.

Der Hersteller bzw. Betreiber hat zwei Möglichkeiten nachzuweisen, dass ein Medizinprodukt die Grundlegenden Anforderungen erfüllt:

- das Medizinprodukt erfüllt alle auf es zutreffenden harmonisierten Normen,
- oder
- es werden andere Nachweise (Prüfungen, Tests, Berechnungen, etc..) durchgeführt, die die Einhaltung der auf das Produkt zutreffenden Grundlegenden Anforderungen direkt belegen

Was tun, wenn es keine Harmonisierte Norm gibt oder deren Anwendung nicht möglich ist?

Bei neuen und innovativen Medizinprodukten kann es vorkommen, dass es noch keine entsprechende harmonisierte Norm gibt, oder einzelne Normenforderungen aus technischen Gründen nicht anwendbar sind. Da die Anwendung von Normen grundsätzlich freiwillig ist, kann der Hersteller andere Nachweise führen. Dazu kann er andere Normen anwenden, z.B. nationale Normen aus nicht EU Staaten oder eigene Prüfspezifikationen erstellen. Hierbei muss er jedoch darauf achten, dass ein gleichwertiges Sicherheits- und Prüfniveau erreicht wird und der Stand der Technik berücksichtigt ist.

Bei Konformitätsbewertungsverfahren mit Benannten Stellen, wird dies eine besondere Beachtung bei der Prüfung, bzw. Auditierung finden.

Gerade im Bereich der Nanotechnologie entsteht eine Vielzahl von Normen. Da die Nanotechnologie in vielen Technikfeldern Anwendung findet (z.B. Werkstoffe, Medizinprodukte, Kosmetik, Pharma, etc.) ist es schwierig, die für Medizinprodukte zutreffenden Anforderungen und Prüfungen zu identifizieren.

Da der Aspekt der Nanomaterialien z.Zt. noch nicht vollständig durch harmonisierte Normen abgedeckt ist, muss oft der Hersteller eigene Prüfungen erarbeiten, um den Nachweise der Erfüllung der Grundlegenden Anforderung zu erbringen.

Um hierbei den richtigen Fokus zu setzen muss ein umfassendes Risikomanagement durchgeführt werden.

Risikomanagement

Für jedes Medizinprodukt muss ein Risikomanagement durchgeführt und dokumentiert werden.

Die Hauptaspekte für ein Risikomanagement sind:

- Risikoanalyse
- Risikobewertung
- Risikobeherrschung
- Risiko – Nutzen Bewertung (Restrisiko)
- Risikomanagementbericht
- Fortlaufende Markbeobachtung

Für das Risikomanagement ist die Norm EN ISO 14971:2012 Medizinprodukte - Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte (ISO 14971:2007, korrigierte Fassung 2007-10-01) von der Europäischen Kommission harmonisiert worden.

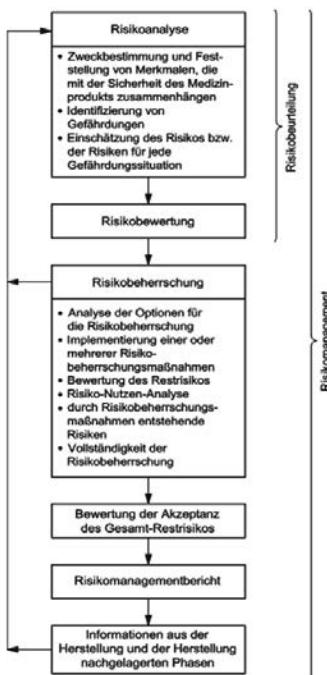


Bild 2: Risikomanagementprozess nach EN ISO 14971

Ausblick

Bei der Einführung neuer Technologien, wie der Nanotechnologie, liegt es in der Natur der Dinge, dass noch nicht alle Chancen und die damit verbunden Risiken erforscht und bekannt sind. Dem Nutzen für die Patienten stehen oft noch nicht ausreichend erforschte Risiken gegenüber. Es ist daher sehr schwierig, die zu recht existierenden hohen Anforderungen an die Patientensicherheit zu erfüllen und gleichzeitig innovative Produkte zuzulassen. Mit der VDI Richtlinie 5710 wird ein Leitfaden für die Entwickler entstehen, der helfen soll, die Entwicklungs- und Zulassungsrisiken zu managen.

.(1) RICHTLINIE 93/42/EWG DES RATES vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte zuletzt geändert durch Richtlinie 2007/47/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. September 2007

Die neue ISO-Norm 10993-22 – „Guidance on Nanomaterials“

Dr. A. Poth, Eurofins BioPharma Product Testing, München

Kurzfassung

Die Anwendung von Nanomaterialien in Medizinprodukten stellt die Hersteller vor neue Herausforderungen. Aus diesem Grund, sowie auf Wunsch der europäischen Kommission ist eine neue Technische Spezifikation auf ISO-Ebene erarbeitet worden, die ein Leitfaden für die Risikobewertung und Risikocharakterisierung vorgibt. Das Risikomanagement von Medizinprodukten wird vorgegeben basierend auf der ISO 14971 – Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte [1], sowie der ISO 10993-1 – Bewertung und Prüfung im Rahmen eines Risikomanagementsystems [2]. Entsprechend dieser beiden Standards wird ebenso für die Risikobewertung von Nanomaterialien in Medizinprodukten eine stufenweise Vorgehensweise vorgeschlagen, die in 4 Phasen aufgeteilt ist: 1. Mögliche Freisetzung von Nanomaterialien, 2. Charakterisierung der freigesetzten Nanomaterialien, bezüglich Partikelgrößenverteilung und deren Persistenz, 3. Gefährdungscharakterisierung durch die Durchführung von geeigneten und angepassten toxikologischen Untersuchungen und 4. Risikocharakterisierung und Risikomanagement an Hand der entsprechenden Daten aus den Punkten 1-3. Das neue Dokument hilft den Herstellern von Medizinprodukten, die Nanomaterialien enthalten, deren Gefahren zu bewerten und zu charakterisieren und stellt somit ein wichtiges Dokument zum Risikomanagement solcher Produkte dar.

1. Definition Nanomaterialien

Nanomaterialien werden hergestellt und angewendet wegen ihrer spezifischen Eigenschaften, die auf die Abnahme der Größe, verbunden mit einer Zunahme der Oberfläche gegeben ist. Auch Dimensionen in der Größe von > 100 nM oder < 1 µM können Eigenschaften aufweisen, die sich von denen im Makrobereich (> 1 µM) unterscheiden. Dies könnte auch eine entsprechende Bewertung erfordern, die vergleichbar ist mit der von Nanomaterialien im

Bereich von 1 und 100 nM. Speziell die mögliche Freisetzung von Nanostrukturen und die Anwendung von freien Nanomaterialien im Medizinproduktebereich wird als hoch riskant angesehen, im Hinblick auf eine mögliche Exposition des Patienten.

2. Risikomanagement bei Medizinprodukten

Die biologische Bewertung eines Materials oder eines Medizinproduktes, welches für die Anwendung am Menschen bestimmt ist, ist Teil eines strukturierten biologischen Bewertungsschemas, innerhalb des Risikomanagement-Prozesses in Übereinstimmung mit ISO 14971 und ISO 10993-1. Auch dieser Prozess ist anwendbar auf Medizinprodukte die Nanomaterialien enthalten bzw. aus diesen zusammengesetzt sind. Der Risikomanagementprozess schließt auch Medizinprodukte mit ein, die Nanomaterialien bilden auf Grund ihrer Degradation, ihres Abriebs oder durch mechanische Behandlung (z.B. Polieren oder Schleifen). Für Medizinprodukte, die aus Nanomaterialien zusammengesetzt bzw. diese enthalten, sollten im Sicherheitsbewertungsprogramm die entsprechenden Probleme adressiert werden, wie sie für die Sicherheitsbewertung von Nanomaterialien relevant sind.

Anhang A von ISO 10993-1 gibt einen Rahmen für die Entwicklung eines Bewertungsprogrammes der biologischen Risiken vor, die, in Abhängigkeit der Art des Medizinproduktes, sowie seiner Dauer der Anwendung, berücksichtigt werden sollen. Dieser Rahmen gilt generell auch für Medizinprodukte, die Nanomaterialien enthalten, bilden oder aus diesen zusammengesetzt sind. Zu berücksichtigen sind die entsprechenden ISO 10993 Standards.

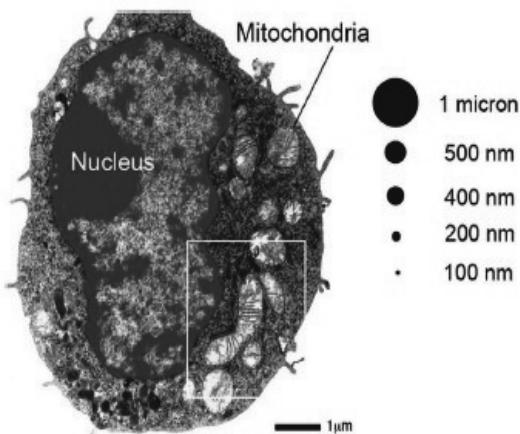
Anhang B von ISO 10993-1 bietet eine Anleitung zum Risikomanagementprozess, was die Gefährdungsidentifikation, die Expositionsbeurteilung und die Risikoabschätzung einschließt. Diesen Prozess sollte man als so robust und flexibel ansehen, um diesem auch eine Basis für die Bewertung von Nanomaterialien einzuräumen, obwohl diese Eigenschaften aufweisen können, die sich von konventionellen Eigenschaften unterscheiden können. Dieser Prozess, einschließlich der biologischen Bewertungsstrategie und den Akzeptanzkriterien der Risiken in Bezug auf Nanomaterialien, soll von sachkundigen und erfahrenen Personen geplant, durchgeführt und dokumentiert werden. Der initiale Schritt bei der biologischen Bewertung besteht in der Beschaffung von vorhandenen Informationen zu dem entsprechenden Nanomaterial, entsprechend der in ISO 10993-1 beschrieben Vorgehensweise. Eine Literaturrecherche und -bewertung von klinischen und nicht klinischen Daten entsprechend Anhang C der ISO 10993-1 sollte durchgeführt werden entsprechend, um eine exakte und objektive Zusammenfassung der verfügbaren Informationen zu erhalten, unter Berücksichtigung des

betreffenden Nanomaterials und seiner geplanten Anwendung. Sollte die Biologische Sicherheitsbewertung zu dem Schluss kommen, dass die identifizierten Risiken, nach ISO 14971 und ISO 10993-1, akzeptierbar sind, sind keine zusätzlichen Prüfungen notwendig. Ansonsten, müssen zusätzliche Informationen erhalten beziehungsweise toxikologische Prüfungen durchgeführt werden.

Die Bewertung der möglichen Exposition des Patienten und die Gefährdungsidentifizierung basiert auf den Charakteristika des Endproduktes und dessen beabsichtigter Anwendung. Die Gefährdungsidentifizierung sollte die physikalisch-chemischen und toxikologischen Eigenschaften des Nanomaterials berücksichtigen, inklusive aller möglichen Additive und Herstellungshilfsmittel. Die Expositions bewertung sollte die Konzentration des Nanomaterials im Medizinprodukt einschließen, die beabsichtigte Anwendung und Expositionsroute, die Rate und die Kinetik der Freisetzung sowie die abgeschätzte Patientenexposition.

3. Spezielle Risiken von Nanomaterialien

Nanomaterialien können eine ähnliche Größe aufweisen wie subzelluläre Strukturen, wie zum Beispiel DNA, sie können diese Strukturen erreichen und mit diesen interagieren. Auch Medizinprodukte die Materialien mit Nanostrukturen enthalten oder oberflächlich mit diesen beschichtet und für die Funktionalität des Medizinproduktes unerlässlich sind, können spezifische Eigenschaften besitzen, die bei der biologischen Bewertung adressiert werden müssen. So wurde für eine Oberfläche aus Nanostrukturen, Einflüsse auf die Zellausrichtung, auf die Zellmorphologie, auf die zelluläre Signalkaskade, die Genexpression und die extrazelluläre Matrix festgestellt. Gleichmaßen gilt dies auch für die Freisetzung von Nanomaterialien aus Medizinprodukten, wobei bestimmte spezifische Herausforderungen in der Sicherheitsbewertung solcher Produkte berücksichtigt werden müssen. Die Sicherheitsbewertung und die Risikobewertung von Nanomaterialien verlangt einen speziellen Fokus, da unterschiedlichen Nanomaterialien, die aus der gleichen chemischen Substanz aufgebaut sind, unterschiedlichen toxikologische Risikoprofile aufzeigen können, in Abhängigkeit von Größe, Oberflächenchemie, physikalisch-chemischen Eigenschaften und der vorgesehenen Anwendung.



Li et al., Environ. Health Perspect. 2003

Das Hauptsrisiko ausgehend von Nanomaterialien ist die Anwesenheit oder die Freisetzung von freien Nano-Objekten, Ionen oder Komponenten die individuelle Nanomaterialien enthalten. In Medizinprodukten können Nanomaterialien frei, fixiert oder eingebettet vorhanden sein. Jedes Szenario kann zur Freisetzung von Nanoobjekten in den Körper führen. Toxikologische Prüfungen sind nur vorzusehen, wenn Nanoobjekte bzw. Nanomaterial von Medizinprodukten freigesetzt werden und somit absorbiert, verteilt, metabolisiert und ausgeschieden (ADME) werden. Der Verbleib der Nanomaterialien wird bestimmt durch ihre kinetischen Eigenschaften, die durch die ADME beschrieben wird.

Nanomaterialien haben unterschiedliche physiko-chemische Eigenschaften und unterscheiden sich somit von ihren Bulkwaren. Deshalb ist es folgerichtig, dass Nanomaterialien das biologische Verhalten beeinflussen so beeinflussen können, dass unterschiedliche Effekte, auf der zellulären, subzellulären und biomolekularen Ebene auftreten können, einschließlich der zellulären Aufnahme. Als Resultat, kann nach Exposition mit Nanomaterialien, im Vergleich zu konventionellen Chemikalien ein unterschiedliches Toxizitätsprofil erhalten werden.

Nanoobjekte haben das Potential sich im Gesamtorganismus zu verteilen, sich zu verlagern und von Geweben aufgenommen zu werden, die von der eigentlichen Applikationsstelle entfernt sind. Sie haben das Potential nicht nur die zelluläre Membran zu passieren, sondern auch intrazelluläre, strukturelle Membranen des Zellkerns und der Mitochondrien. Somit sind

Nanomaterialien in der Lage, die DNA-Synthese zu blockieren bzw. auch andere zelluläre Funktionen zu beeinträchtigen.

Sollten Nanomaterialien mit der biologischen Umgebung in Kontakt treten, können diese, in Abhängigkeit des physiologischen Umfeldes (z.B. Blut, Plasma, Zytoplasma) mit Proteinen interagieren. Sollten Nanomaterialien Prüfmedien (z.B. Zellkulturmedium) ausgesetzt sein, ist davon auszugehen, dass diese mit ihrer Umgebung wechselwirken und/oder diese beeinträchtigen, entsprechend der Abhängigkeit ihres typischen Charakters. Unter diesen Umständen können Nanomaterialien ein zum Bulkmaterial unterschiedliches Verhalten aufzeigen. Aus diesem Grund ist es notwendig jede angewandte Prüfmethode entsprechend auf die Anforderungen von Nanomaterialien zu überprüfen und zu validieren. Die Auswahl der toxikologischen Endpunkte ist ebenso wie bei Medizinprodukten abhängig von der Kontaktzeit und der Applikationsart. Jedoch ist die Auswahl der Prüfmethode abhängig von den Charakteristika der Nanomaterialien, da diese die zahlreichen Prüfmethoden aufgrund ihrer Charakteristika beeinträchtigen können.

3. Spezielle Anforderungen für die Prüfung von Nanomaterialien

Es gibt einige bekannte Tücken, die bei der toxikologischen Testung von Nanomaterialien vermieden werden sollten. Auch ist zu erwarten, dass zukünftig noch weitere Tücken erkannt werden, da das Wissen zur Toxizität und zum Verbleib von Nanomaterialien im Organismus zunehmen wird. Potentielle biologische Interaktionen sind nicht direkt abhängig von der Konzentration oder der Zahl von Molekülen, jedoch von den Nanomaterialien/Nanoobjekten an sich. Die Dosis-Wirkungs-Beziehung in der Nanotoxikologie wird nicht die traditionellen Einheiten, wie Masse oder Konzentration enthalten, sondern vielmehr die Zahl der Nanoobjekte oder die Gesamtoberfläche der Nanomaterialien bzw. Nanoobjekten.

Zusätzlich zur Charakterisierung der Nanomaterialien, sollten die experimentellen Bedingungen detailliert beschrieben werden und die folgendes enthalten:

- Für die Beschreibung der Dosis der Nanomaterialien sollten drei Parameter dokumentiert werden: Masse, Anzahl der Partikel und die Oberfläche, was erlaubt unterschiedliche Dosis-Messgrößen einzubeziehen
- Suspension/Rekonstitutions-Medium
- Prüfmedium (e.g. Zellkultivierungsmedium mit % Serum)
- Charakteristika des Mediums (pH, Osmolarität, etc.)
- Zusatzstoffe im Medium und deren Effekte auf die Nanoobjekte wie z.B. deren Feinverteilung, Aggregation etc. sollten beschrieben werden

- Der Suspensionszustand im Rekonstitutions/Suspensions Medium und Testmedium sollte dokumentiert werden

Es sollte berücksichtigt werden, dass für bestimmte toxikologische Endpunkte alternative Prüfmethoden entwickelt wurden, um Tierexperimente zu ersetzen und die Anzahl bzw. das Leiden der Versuchstiere zu minimieren. Wenn möglich sollten diese Prüfsysteme, nach deren Validierung, auch für die Bewertung von Nanomaterialien berücksichtigt werden, die in Medizinprodukten eingesetzt werden bzw. die von diesen freigesetzt werden können.

4. Die Technische Spezifikation - ISO TS 10993-22

Die Anwendung der Nanotechnologie in Medizinprodukten stellt eine neue Herausforderung für die Sicherheits- und Risikobewertung solcher Produkt dar, da der spezielle Charakter der Nanomaterialien berücksichtigt werden muss. Die unterschiedlichen Aspekte der Sicherheits- und Risikobewertung sind in dieser Technischen Spezifikation (TS) adressiert. Die Anwendung von Nanomaterialien in der Medizinprodukteindustrie unterscheiden sich erheblich. Beispiele sind die Anwendung von freien Nanomaterialien als Medizinprodukte, die in dieser Form dem Patienten verabreicht werden. Beispiele hierfür sind Eisenoxid- oder Gold-Nanomaterialien, die bei der Hitzetherapie zur Krebsbekämpfung eingesetzt werden, weiterhin Nanomaterialien in pastöser Form bei dentalen Füllmaterialien, freie Nanomaterialien die zu einem Medizinprodukt gegeben werden wie z.B. das Nano-Silber als antimikrobiell wirkendes Agens, fixierte Nanomaterialien als Oberflächenbeschichtung von Medizinprodukten, die die Biokompatibilität des Produktes erhöhen (z.B. Nanohydroxapatit) oder Nanomaterialien, die in Medizinprodukten eingebunden sind zu deren Verstärkung (z.B. Kohlenstoffnarröhren in Kathetermaterialien. Bei all diesen Produkten muss die mögliche Exposition des Patienten berücksichtigt werden, die bei den aufgelisteten Produkten unterschiedlich ist. Was im Medizinproduktbereich berücksichtigt werden sollte ist der Abrieb bei implantierten Produkten, obwohl die Produkte an sich keine Nanomaterialien enthalten.

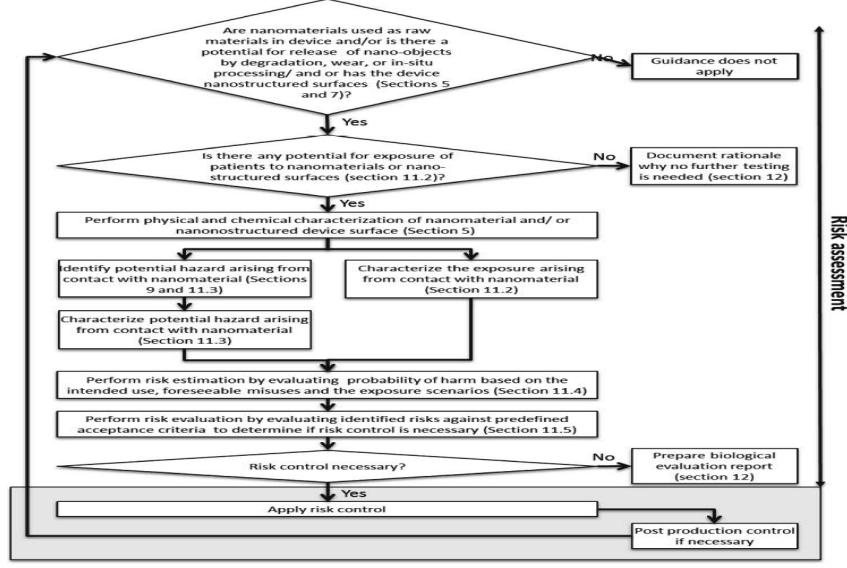
Es sollte berücksichtigt werden, dass für bestimmte toxikologische Endpunkte alternative Prüfmethoden entwickelt wurden, um Tierexperimente zu ersetzen und die Anzahl bzw. das Leiden der Versuchstiere zu minimieren. Wenn möglich sollten diese Prüfsysteme, nach deren Validierung, auch für die Bewertung von Nanomaterialien berücksichtigt werden, die in Medizinprodukten eingesetzt werden bzw. die von diesen freigesetzt werden können.

In dieser Technischen Spezifikation wird ein Leitfaden für die physico-chemische Charakterisierung von Nanomaterialien, für die Bestimmung der Gefahren von Nanomaterialien, als auch für die Risikobewertung von Nanomaterialien in Medizinprodukten. Die Sicherheitsbewertung von Nanomaterialien in Medizinprodukten wird im Rahmen der generellen Vorgehensweise für Medizinprodukte beschreiben entsprechend von ISO 10993-1. Daher schließt die Risikobewertung die Art des Produktes, die Art des Gewebekontakts, sowie die Kontaktzeit mit ein und dem entsprechend werden die unterschiedlichen Expositionsszenarien beim Patienten bestimmt.

Dieses Dokument gibt eine Anweisung zur Sicherheitsbewertung und Risikobewertung von Nanomaterialien in Medizinprodukten, was auf den Anforderungen der ISO 10993-1 basiert. Die Technische Spezifikation zeigt die speziellen Anforderungen für die Sicherheits- und Risikobewertung von Nanomaterialien in Medizinprodukten auf, unter Berücksichtigung ihrer entsprechenden Eigenschaften, Interaktionen und/oder Effekten, die sich von denen von konventionellen Medizinprodukten unterscheiden können. Für einige Prüfungen werden Anpassungen notwendig werden um die Gefahrenidentifizierung durchführen zu können. Es sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass dieser Leitfaden auch für die Sicherheitsbewertung und Risikobewertung von Partikel herangezogen werden kann, die größer sind als 100 nM.

Schema 1:

Risikomanagement von Nanomaterialien in Medizinprodukten – ISO 10993-22



Ein stufenweise Vorgehensweise wird vorgeschlagen, um die Risiken bei der Verwendung von Nanomaterialien in Medizinprodukten zu bewerten, basierend auf der potentiellen Freisetzung und der Charakterisierung der Nanomaterialien. Dadurch werden unnötige Prüfungen, insbesondere in vivo Prüfungen vermieden. Diese Phasen umfassen die Freisetzung der Partikel (Phase 1), Partikelgrößenverteilung und die Persistenz der Partikel (Phase 2), die Bewertung der Gefährdung (toxikologische Bewertung; Phase 3), sowie die Risikocharakterisierung/Risikobewertung (Phase 4). In der ersten Phase sollte eine Bewertung der Möglichkeit der Freisetzung von Nanopartikel aus Medizinprodukt erfolgen. Das Ziel der zweiten Phase ist die Bestimmung der Verteilung der Partikel, sowie deren Potential zu Persistenz. In der dritten Phase wird die Gefährdung bestimmt, unter Anwendung der am besten geeigneten Prüfsysteme unter Berücksichtigung der Expositionsscharakteristiken und des Potentials der Persistenz in bestimmten Organsystemen. Diese Daten werden dann in der finalen Phase der Risikocharakterisierung verwendet (Phase 4). Das so bestimmte Risiko wird dann verglichen mit dem Risiko von vergleichbaren Materialien, die keine Nanomaterialien beinhalten, um damit die Akzeptanz des Risikos zu beurteilen. Damit ist das Risiko, wel-

ches bei der Anwendung von Nanomaterialien in Medizinprodukten ausgeht, besonders davon abhängig ob freie Nanopartikel freigesetzt werden können und der entsprechenden Expositions dauer.

- [1] ISO 14971 2012: Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte
- [2] ISO 10993-1 2009: Beurteilung und Prüfung im Rahmen eines Risikomanagementsystems

Herstellung und Charakterisierung von Nanopartikeln für medizinische Anwendungen

Dr. S. Dembski, Fraunhofer ISC, Würzburg

Kurzfassung

Dank der Fortschritte in der Materialforschung und chemischen Synthese stehen zahlreiche multifunktionale Nanopartikel (NP)-Systeme zur Verfügung, die Biomarker binden, Wirkstoffe kapseln und diese im In-vitro- bzw. In-vivo-Einsatz unterschiedlichen Bildgebungsverfahren zugänglich machen. Da NP eine ähnliche Größe wie subzelluläre Strukturen wie z. B. DNA aufweisen, können sie diese Strukturen erreichen und mit diesen interagieren. Auch Medizinprodukte, die NP enthalten, können unterschiedliche Effekte auf zellulärer, subzellulärer und biomolekularer Ebene hervorrufen. Aus diesem Grund stellt der Gebrauch von NP in der Medizintechnik auch eine Herausforderung für die Sicherheitseinschätzung und Risikobewertung dar.

Ein erster Schritt, um mögliche Risiken durch Medizinprodukte, die NP enthalten, zu erfassen, ist die überlegte Auswahl einzelner Komponente von Materialsystemen. Dazu gehört a priori bereits vorhandene Informationen zu den Materialsystemen zu analysieren. Ein weiterer Aspekt ist eine umfassende Charakterisierung der physiko-chemischen Eigenschaften. Dazu zählen die Zusammensetzung, Morphologie und NP-Größe, Polydispersität der Probe, Stabilität unter physiologischen Bedingungen, Lagerstabilität sowie Oberflächenbeschaffenheit und Belegungsdichte mit Funktionsgruppen. Diesbezüglich stehen unterschiedliche analytische Methoden und Verfahren zur Verfügung wie z. B. Elementaranalyse, Röntgendiffraktometrie, Transmissions- und Rasterelektronenmikroskopie, dynamische Lichtstreuung und Zeta-Potential. Diese, in der Oberflächenanalytik als Standard etablierte Methoden müssen für die NP-Charakterisierung entsprechend angepasst, kalibriert und gegeprüft werden. Zusätzlich zur physiko-chemischen Charakterisierung soll schon während der Entwicklung von NP-Systemen die Untersuchungen zur deren Biokompatibilität erfolgen. Als wichtige Rahmenbedingungen für eine zuverlässige In-vitro-Bestimmung von pathophysiologischen Effekten auf zellulärem Niveau gelten sowohl die korrekte Wahl des Mediums, in dem NP suspendiert sind (Vermeidung der Bildung von Agglomeraten), als auch eine entsprechend angepasste Expositionszeit. Zur Bewertung der Zytotoxizität von NP (Zellwachstum und Zellüberleben) werden aktuell unterschiedliche Testverfahren durchgeführt: MTT-Test, WST-1 Test sowie Eluationstest nach DIN EN ISO 10993-5. Aufgrund der Größenabhängigkeit

vieler Eigenschaften können NP ein zum Bulkmaterial stark abweichendes Verhalten aufzeigen. Aus diesem Grund ist es notwendig, jede angewandte Prüfmethode entsprechend auf die Anforderungen von NP zu überprüfen und zu validieren.

Manuskript

„Die Nanotechnologie ist eine Schlüsseltechnologie. Sie hat das Potenzial, wichtige technologische Lösungsbeiträge zu den großen gesellschaftlichen Herausforderungen zu leisten. Ihre Anwendungsmöglichkeiten sind überaus vielfältig“, beschreibt die ehemalige Bildungs- und Forschungsministerin Annette Schavan treffend den Stellenwert der Nanotechnologie in unserer Zeit [1]. Nach Definition der Internationalen Standardisierungsorganisation ISO beschäftigt sich diese Technologie mit nanoskaligen Materialien, die typischerweise in einer oder mehreren Dimensionen unterhalb von 100 Nanometern liegen. Ihre Größenabhängigen Eigenschaften unterscheiden sich von denen einzelner Atome, Moleküle oder Bulkmaterialien und eignen sich dadurch zur Entwicklung neuer Werkstoffe, Anwendungen und Systeme [2].

Neben Nanoröhrchen, -fasern, und -schichten bilden Nanopartikel (NP) die bedeutendste Gruppe von Nanomaterialien [3]. Sie weisen einzigartige Eigenschaften auf, die größtenteils auf ihre nanoskalige Größe, ihr besonders großes Oberflächen-zu-Volumen-Verhältnis oder ihre Quanteneffekte zurückzuführen sind [4]. Dadurch sind sie für vielfältige Anwendungen in fast allen industriellen Branchen interessant: z. B. für neue Kosmetikprodukte, Textilien, Lebensmittel, Elektronik, Beschichtungen und Katalysatoren sowie in der Medizin und Pharmazie werden sie verwendet [4].

Besonders in der Medizin wird viel Hoffnung in den Einsatz von NP gesetzt. Dank der Fortschritte in der Materialforschung und chemischen Synthese stehen zahlreiche multifunktionale NP-Systeme zur Verfügung, die Biomarker binden, Wirkstoffe kapseln und diese im In-vitro- bzw. In-vivo-Einsatz unterschiedlichen Bildgebungsverfahren zugänglich machen. Sie können sowohl auf die Biomarker als auch auf die Sensorik des Diagnostiksystems abgestimmt werden und ermöglichen eine sensitive Biomarkeranalyse. Darüber hinaus können die in die Verbundwerkstoffe integrierten NP deren Eigenschaften beeinflussen z.B. mikrobielle Beschichtungen oder Kompositmaterialien für den Dentalbereich. Für diese Anwendungsbereiche kommen unterschiedliche NP-Systeme wie Gold-, Silber-, Metalloxid- Calciumphosphat- sowie Halbleiter-NP zum Einsatz.

Da NP eine ähnliche Größe wie subzelluläre Strukturen wie z. B. DNA aufweisen, können sie diese Strukturen erreichen und mit diesen interagieren. Auch Medizinprodukte die NP, welche für die Funktionalität des Medizinproduktes unerlässlich sind, enthalten können unter-

schiedliche Effekte auf der zellulären subzellulären und biomolekularen Ebene hervorrufen. Aus diesem Grund stellt der Gebrauch von NP in der Medizintechnik eine Herausforderung für die Sicherheitseinschätzung und Risikobewertung dar.

Ein erster Schritt um mögliches Risikopotential durch Medizinprodukte, die NP enthalten, zu minimieren, ist die geeignete Auswahl einzelner Komponenten der Materialsysteme. Dazu zählt die Analyse bereits vorhandener Informationen zu den Materialsystemen im Vorfeld von F&E z. B. durch eine Literaturrecherche und -bewertung von klinischen und nicht klinischen Daten. Als Beispiel kann hier die Anwendung von NP für die medizinische Diagnostik aufgeführt werden. Die Markierung der Untersuchungsobjekte mit fluoreszierenden Substanzen bildet eine Grundlage zahlreicher analytischer Methoden im Bereich Biologie, Biotechnologie, In-vitro und In-vivo-Diagnostik. Dabei stehen unterschiedliche Möglichkeiten wie z. B. die Markierung mit organischen Fluorophoren oder lumineszierenden Halbleiter-Nanopartikeln (Quantum Dots, QDs) zur Verfügung. Für einige Untersuchungsmethoden sind konventionelle organische Farbstoffe aufgrund ihrer mangelnden optischen Charakteristika, wie z. B. breiter Emissionsspektren, geringer Stokes-Verschiebung und einer begrenzten Photostabilität, ungeeignet. In dieser Hinsicht stellen anorganische QDs mit ihren herausragenden optischen Eigenschaften die bessere Alternative dar. Da aber diese Klasse von Partikeln aus toxischen Halbleitermaterialien besteht, ist selbst der zeitlich begrenzte Einsatz in lebenden Organismen höchst bedenklich. Aufgrund dieser Problematik soll schon während der Planungsphase der Einsatz von biokompatiblen Werkstoffalternativen in Betracht gezogen werden wie z.B. lumineszierende NP auf Basis von Calciumphosphat oder silicatischen Materialien. Alternativ kann der direkte Materialkontakt zwischen QDs und physiologischer System z. B. durch dichte Beschichtungen verhindert werden [5].

Ein weiterer Aspekt für die Sicherheitseinschätzung und Risikobewertung von NP ist eine umfassende Charakterisierung ihrer physiko-chemischen Eigenschaften. Dazu zählen die Zusammensetzung, Morphologie und NP-Größe, Polydispersität der Probe, Stabilität unter physiologischen Bedingungen, Lagerstabilität sowie Oberflächenbeschaffenheit und Belegungsdichte mit Funktionsgruppen. Diesbezüglich stehen unterschiedliche Methoden und Verfahren zur Verfügung. Die quantitative Zusammensetzung der NP kann mittels nass-chemischer Analytik, Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma (ICP) sowie Röntgenfluoreszenz (RFA) ermittelt werden. Für die Bestimmung der Partikelgröße und Polydispersität stehen die dynamische Lichtstreuung (DLS) und die Fraunhofer-Beugung zur

Verfügung. Eine weitere Auskunft über die Partikelgröße in Verbindung mit Morphologie kann die Transmissions- (TEM) und Rasterelektronenmikroskopie (REM) geben.

Dabei sollte beachtet werden, dass aufgrund unterschiedlicher physikalischer Grundlagen und Messbedingungen DLS und TEM/REM für ein und dieselbe Probe in der Regel voneinander abweichende Werte liefern. Ein Grund dafür ist die Solvathülle der NP, die bei DLS-Messung einen Beitrag zum so genannten hydrodynamischen Durchmesser liefert und im TEM nicht sichtbar ist. Über elektrostatische Wechselwirkungen ist ein Teil der umgebenden Lösungsmittelmoleküle an die NP-Oberfläche gebunden. Je nach Beschaffung der Oberfläche nimmt diese Hülle unterschiedliche Ausmaße an. Die Partikel unterliegen zusammen mit den adsorbierten Solvensmolekülen der Brown'schen Molekularbewegung. Die zeitabhängig detektierte Lichtstreuung entspricht somit der einer Kugel mit einem Durchmesser zusammengesetzt aus Partikelkern und der Solvathülle. Auch eine Wechselwirkung der Partikel untereinander beeinflusst die Werte der DLS. Die Bewegungen der Teilchen finden nicht mehr unabhängig voneinander statt und die Brown'sche Theorie findet somit keine Anwendung mehr [6]. Zusätzlich führen die Einwirkung der hohen Energien des Elektronenstrahls im Transmissionselektronenmikroskop sowie das im Gerät herrschende Vakuum zur Partikelschrumpfung.

Eine weitere Methode, die in der NP-Charakterisierung eingesetzt wird, ist Röntgendiffraktometrie (XRD). Damit können Kristallstruktur und -größe ermittelt werden. Für die Oberflächencharakterisierung stehen in der Regel unterschiedliche spektroskopische Methoden wie z. B. Kernspinresonanz- (NMR), Infrarot- (IR) und Raman-Spektroskopie sowie Bestimmung der Oberflächenladung (Zeta-Potential) zur Verfügung. Die größte Herausforderung besteht in der quantitativen Bestimmung der Oberflächenfunktionen. Abhängig von der Funktionalität können analytische Methoden wie z. B. Thermogravimetrie (TGA), Elementaranalyse (CHNS), Röntgenphotoelektronenspektroskopie (XPS), konduktometrische, potentiometrische und photometrische Verfahren eingesetzt werden. Diese - in der Oberflächenanalytik als Standard etablierten Methoden - können nicht immer auf die Charakterisierung von NP-Oberflächen übertragen werden und müssen entsprechend angepasst, kalibriert und gegen geprüft werden.

Die NP-Eigenschaften können während der Aufarbeitung, Lagerung sowie Weiterverarbeitung verändert werden, sodass das Endprüfergebnis beeinträchtigt wird. Daher ist es wichtig den physiko-chemischen Status der NP sowie daraus resultierende Medizinprodukte zu unterschiedlichen Zeitpunkten zu bestimmen (Prüfung, Anwendung bzw. Sterilisation), und diese Informationen in die Risikobewertung mit aufzunehmen.

Zusätzlich zur physiko-chemischen Charakterisierung sollten schon im Rahmen der Entwicklung von NP-Systemen die Untersuchungen zu deren Biokompatibilität erfolgen. Als wichtige Rahmenbedingungen für eine zuverlässige In-vitro-Bestimmung von pathophysiologischen Effekten auf zellulärem Niveau gelten sowohl die korrekte Wahl des Mediums, in dem NP suspendiert sind (Vermeidung der Bildung von Agglomeraten), als auch eine entsprechend angepasste Expositionszeit. Zur Bewertung der Zytotoxizität von NP (Zellwachstum und Zellüberleben) können unterschiedliche Testverfahren durchgeführt werden: MTT-Test [3-(4.5-dimethyl-thiazol-2-yl)-2.5-diphenyl-tetrazolium bromid], WST-1 Test [2-(4-iodophenyl)-3-(4-nitrophenyl)-5-(2.4-disulphophenyl)2H-tetrazolium], sowie Eluationstest nach DIN EN ISO 10993-5. Bei der Testdurchführung sollte stets die Rahmenbedingungen der Endanwendung im Auge behalten werden. Im Fall von NP basierten Kontrastmitteln empfiehlt sich z.B. den Konzentrationsbereich zu prüfen, bei dem die NP ihre gewünschte Kontrastwirkung zeigen. Weiterhin sollte neben den nach ISO Norm vorgeschriebenen Tests auch zellspezifische Wechselwirkungen betrachtet werden. Bei einer Endanwendung der NP als Diagnostika z. B. im Magen-Darm-Trakt, ist es von Vorteil, wenn man schon während der NP-Entwicklung die Wechselwirkungen mit entsprechenden Zellkulturen prüft.

Aufgrund ihrer großenabhangigen Eigenschaften können NP ein zum Bulkmaterial stark abweichendes Verhalten aufzeigen. Aus diesem Grund ist es notwendig, jede angewandte Prüfmethode entsprechend auf die Anforderungen von NP zu überprüfen und zu validieren.

- [1] Bundesministerium für Bildung und Forschung (2011): „nano.DE-Report 2011 - Status quo der Nanotechnologie in Deutschland“, Bonn
- [2] BSI (2005): „TC 229 Nanotechnologies“,
http://www.iso.org/iso/iso_technical_committee?commid=381983 (29.10.2012)
- [3] Raab C., Simkó M., Fiedeler U. et al. (2008) „Herstellungsverfahren von Nanopartikeln und Nanomaterialien“, Nanotrust Dossiers
- [4] Sepeur S. (2008): „Nanotechnologie“, Hannover, S. 18 – 23, 25 – 27, 29, 30, 73, 74
- [5] Probst J., Dembski S., Milde M., et al. (2011): „Luminescent nanoparticles and their use for in vitro and in vivo diagnostics“ Expert Rev. Mol. Diagn. 12 49 – 64
- [6] Stramski D. Sedlak M. (1994) „Application of dynamic light scattering to the study of small marine particles“ Appl. Opt. 33, 4825 – 4834

Oberflächen: Wenige Nanometer moderieren die Wechselwirkung mit biologischen Systemen

C. Oehr, J. Barz, K. Borchers, M. Müller,

Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik, Stuttgart

Kurzfassung

Kunststoffe haben aufgrund ihrer besonderen Eigenschaften und des niedrigen Preises vielfältige Verwendung. Im medizinischen Bereich werden ca. 2 % der weltweiten Kunststoffproduktion eingesetzt. Für den Einsatz im Kontakt mit biologischen Medien ist vor allem die Oberfläche der jeweiligen Materialien von großer Bedeutung. Anhand von Beispielen wird erläutert, worauf es bei der Oberfläche ankommt und wie diese entsprechend vorbereitet wird.

1. Einleitung

Die hier zu betrachtenden Systeme bestehen einerseits aus einer festen Phase. Dies sind Materialien, die für den Kontakt mit biologischen Systemen verwendet werden, z.B. Implantate, Membranen zur Dialyse oder Zellkulturschalen. In aller Regel müssen sie an der Oberfläche so angepasst werden, dass das biologische System im Kontakt zu den gewünschten Reaktionen führt. Komponenten des biologischen Systems sollen mit der Oberfläche mehr oder weniger wechselwirken. Eine messbare Wechselwirkung äußert sich in Adhäsion der Komponenten (Peptide, Proteine, Mikroben oder Säugerzellen) zur Materialoberfläche.

Eine Adhäsion ist erforderlich, um Scaffolds für die Kultivierung von Säugerzellen oder die Immobilisierung von Mikroben und biologisch aktiven Molekülen an technischen Oberflächen zu realisieren.

Häufig ist aber keine oder eine stark verminderte Wechselwirkung gewünscht. Möglichst keine Adhäsion soll beispielsweise an Kontaktlinsen, Stents, Dialysemembranen und Kathetern erfolgen. Im ersten Schritt geht es dabei um die Vermeidung unspezifischer Proteinadsorption.

Welcher dieser Fälle eintritt - verminderte oder verstärkte Adhäsion- wird durch die drei beteiligten Teilsysteme bestimmt. Die drei Teilsysteme sind erstens das Material, genauer seine Oberfläche bezüglich chemischer Zusammensetzung und Struktur.

Andererseits beeinflusst die flüssige Phase, das Medium, in dem sich die biologisch aktiven Moleküle und/oder mikrobielle oder Säugerzellen befinden, durch seine Zusammensetzung und jeweilige Konzentration von Molekülen und Ionen die Wechselwirkung an der Material-

oberfläche. Schließlich sind es als drittes Teilsystem die Mikroben oder Säugerzellen selbst, die sehr unterschiedlich auf Bestandteile des Mediums und der angrenzenden Oberfläche reagieren und Einfluss nehmen können.

Insgesamt handelt es sich also um ein sehr dynamisches System „Grenzfläche“. Ausnahmen sind einerseits gegeben, wenn es sich um resorbierbare Materialien handelt oder das Material im Kontakt quillt und Komponenten des Mediums aufnimmt. Im Falle einiger säurebildender Mikroorganismen kann das Material auch korrodiert werden (Biokorrosion). Andererseits kommen tiefere Lagen des Materials in Betracht, wenn aus ihnen vorsätzlich Wirkstoffe freigesetzt werden (drug-release-Systeme) oder Additive aus den Materialien durch die biologische Phase heraus gelöst werden. Diese Fälle sollen hier nicht näher betrachtet werden, da für den überwiegenden Teil der Anwendungen die verwendeten Materialien so gewählt werden, dass mechanische und geometrische Anforderungen erfüllt sind, während die Wechselwirkung mit dem biologischen Medium separat über eine funktionale Oberfläche eingestellt wird. Hierzu wird sowohl die chemische Zusammensetzung der Oberfläche als auch deren geometrische Struktur angepasst.

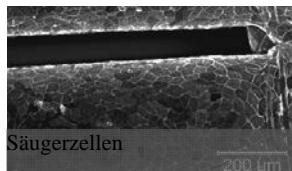
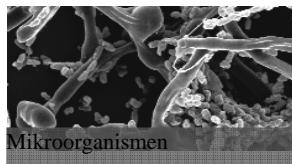
Eine Übersicht zu den Effekten der verstärkten oder verminderten Wechselwirkung an Oberflächen oder besser Grenzflächen zwischen fester und flüssiger Phase bietet das Schema in Abbildung 1.

Verstärkte Wechselwirkung

Spezifische Anbindung von Bio-molekülen, z. B. für Diagnostik, heterogene Biokatalyse, spezifische Adsorber

Immobilisierte Mikroorganismen, z. B. für biologische Filter

Wachstum, Proliferation und Differenzierung von Zellen; Gewebemodelle, In-vitro-Testkits



Verringerte Wechselwirkung

Verringerte Proteinadsorption, z.B. für Diagnostik, Anti-fouling-Ausrüstung

bakteriophage, bakteriostatische, bakterizide Oberflächen

Minimierung von Problemen bei temporären Implantaten, Minimierung von Restenose etc.

Bild 1: Wechselwirkung an der Grenzfläche von Materialien im Kontakt mit biologischen Systemen

2. Die Materialien

Als Materialien werden in der Medizintechnik überwiegend und zunehmend polymere Werkstoffe verwendet. Argumente für deren Verwendung sind vor allem: geringes spezifisches Gewicht, einfache Formgebung, Modulation der elastischen Eigenschaften ist möglich, gegebenenfalls kontrollierte Resorbierbarkeit, günstiger Preis. Je nach Anwendung kommen neben den mechanischen Eigenschaften auch weitere Eigenschaften in Betracht. Dies sind für Kontaktlinsen die Transparenz und die Sauerstoffdurchlässigkeit (Beispiel für Werkstoffe sind verschiedene Silikone). Für diagnostische Gebrauchsgegenstände wie Mikrotiterplatten sind dies ebenfalls optische Eigenschaften wie etwa ein niedriger Fluoreszenzhintergrund, um die optischen Messergebnisse nicht zu verfälschen (Beispiel für eine entsprechende Werkstoffklasse sind Cyclo-Olefin-Copolymere COCs, bekannt ist der Werkstoff Topas von Ticona aus dieser Gruppe). Für die Dialyse ist die Fähigkeit Hohlfasermembranen mit definiertem Trennvermögen durch Einstellung der Porengrößenverteilung im Spinnprozess herstellen zu können von großer Bedeutung (hier werden vor allem verschiedene Polysulfon-blends verwendet). Als weitere Materialien finden PVC, verschiedene Polyester Acrylate, Polyurethane sowie Polycarbonat Einsatz. Hohlfasern für extrakorporale Gasaustauscher-

systeme zeichnen sich durch die hohe Gaspermeabilität des verwendeten Kunststoffs aus wie beispielsweise Polymethylpenten PMP.

Randbedingung ist, dass für diese Werkstoffe ein akzeptiertes Sterilisationsverfahren angegeben werden kann. Die Werkstoffe müssen die mechanischen und erforderlichen zusätzlichen Eigenschaften des Volumenmaterials bei Raum- und Körpertemperatur erfüllen. Darüber hinausgehende Eigenschaften können vorzugsweise durch eine Oberflächenbearbeitung eingestellt werden, da eine Einstellung über Additivierung der Kunststoffe zwar möglich ist, aber deren eben genannten Volumeneigenschaften beeinflussen würde.

Allen genannten Polymeren ist gemein, dass sie im Kontakt mit biologischen Systemen, (wässrige Umgebung) stabil sind, allerdings auch kaum Wechselwirkungen eingehen, weil kaum funktionelle Gruppen, die über Dipol-Dipol-Wechselwirkungen, über induzierte Dipole oder über Wasserstoffbrücken und dergleichen wechselwirken könnten, vorhanden sind. Aufgabe der Oberflächenmodifikation ist es je nach Anforderung polare oder chemisch reaktive funktionelle Gruppen zu erzeugen, oder Schichten abzuscheiden, die die Biokompatibilität verbessern, z.B. durch Vermeiden der Migration von Additiven aus den Kunststoffen.

3. Biologische Systeme

Als biologische Systeme kommen Biomoleküle, Zellen und Zellverbände in Betracht. Diese Komponenten können zunächst Moleküle sein wie etwa Peptide, Proteine, Enzyme, Antikörper etc. Diese sind üblicherweise in einer wässrigen Phase suspendiert. Damit diese sich zum Beispiel im Napf einer Mikrotiterplatte gleichmäßig verteilen, muss die Oberfläche der Mikrotiterplatte benetzbar (hydrophil) sein. Diese Eigenschaft kann durch eine entsprechende Behandlung mit einem oxidierenden Reagenz oder mit einer Plasmabehandlung bei Normal- oder reduziertem Druck erreicht werden. Es entstehen an der Kunststoffoberfläche sauerstoff-, und stickstoffhaltige Funktionen, die vom Wasser benetzt werden, aber auch unterschiedlich stark die biologisch aktiven Moleküle binden können. Aufgrund der vielfältigen Wechselwirkungsmechanismen (elektrostatisch, Wasserstoffbrücken, van der Waals, Solvation) und der Tatsache, dass die Eigenschaften von Proteinen nicht nur vom pH-Wert und der Temperatur, sondern auch von der Wechselwirkung mit einer Oberfläche selbst verändert werden können, ist Proteinadsorption ein hochkomplexes Geschehen. Ist beispielsweise Blut die zu untersuchende Substanz, so wird sich die Oberfläche zunächst mit Albumin bedecken, weil es als relativ kleines Molekül ist und daher einen vergleichsweise großen Diffusionskoeffizienten hat und zudem auch in der größten Konzentration, verglichen mit den vorhandenen Eiweißstoffen, vorliegt. Im Laufe der Zeit wird es dann von stärker bindenden Proteinen verdrängt (Vroman-Effekt). Für die Zellen, seien es mikrobielle Zellen oder auch Säu-

gerzellen ist die Wechselwirkung mit einer Werkstoffoberfläche immer durch derartige biologisch aktive Moleküle vermittelt. So kann man mit der Belegung mit geeigneten Proteinen oder auch nur wirksamen Sequenzen aus einem Protein die Adhäsion an einer Oberfläche befördern. Ein oft bemühtes Beispiel ist die Anbindung von RGD an Oberflächen (einem Peptid aus drei Aminosäuren, das ein häufiger Bestandteil der sog. extrazellulären Matrix ist) zur verbesserten Zelladhäsion. Für Säugerzellen, ebenso wie für mikrobiellen Zellen, kann davon ausgegangen werden, dass sie sich die Oberfläche, auf der sie dann siedeln, durch Freisetzung von entsprechenden Molekülen auf Protein-, oder Polysaccharidbasis vorbereiten. Damit lassen sich die Fragen der Adhäsion wiederum auf die molekulare Ebene reduzieren und die Komponenten des verwendeten Mediums, in dem die Zellen vorhanden sind, spielen ihrerseits eine zentrale Rolle für die Vermittlung oder Vermeidung von Adhäsion. Schließlich lässt sich über die Struktur der Oberfläche auch darauf Einfluss nehmen, welche extrazellulären Matrixproteine gebildet werden.

4. Modifikation der Oberflächen

Um nun die Struktur und chemische Zusammensetzung von Oberflächen in Nanometer-dimensionen für die intendierte Wechselwirkung mit biologischen Systemen zu konditionieren, stehen eine Reihe von Präparationsmethoden zur Verfügung. Diese können in nass-chemische Methoden und solche, die aus der Gasphase betrieben werden, unterteilt werden. Zu den Verfahren aus der flüssigen Phase gehören im weiteren Sinne alle Arten von Lackieren, Sol-Gel-basierte Techniken, Drucktechniken, galvanische Abscheidung, stromlose Abscheidung, Tauchbeschichtung und die Behandlung mit starken Oxydationsmitteln. Um eine Oberflächenbehandlung auf wenige nanometerdicke Grenzflächen zu beschränken, sind die beiden letztgenannten Techniken am besten geeignet. Als Verfahren aus der Gasphase kommen Verdampfen, chemische Gasphasenabscheidung, Kathodenerstörung und plasmabasierte Verfahren infrage. Mit diesen Verfahren lassen sich sehr dünne Schichten abscheiden, wobei mit dem letztgenannten Verfahren definiert chemische Funktionen an Polymeroberflächen generiert werden können

5. Beispiele

1. Beispiel: In Abbildung 2 (links) ist die Benetzbarkeit einer Oberfläche in Abhängigkeit von einem entscheidenden Parameter, dem sog. Tastverhältnis des Beschichtungsverfahrens dargestellt. Bei dem Verfahren handelt es sich um eine gepulste Plasmaabscheidung, wobei aus einem Gasgemisch aus Argon und CHF₃, einem fluorierten Kohlenwasserstoff, eine dünne fluorhaltige und im Ergebnis teflonartige Schicht erhalten wird. Indem man die Entladung pulst und das Tastverhältnis des Pulses variiert, bekommt man in Abhängigkeit vom Tastverhältnis einen bestimmten Bedeckungsgrad der zu beschichteten Oberfläche. Bei sehr kurzen Plasmapulsen überwiegt eher ein Abtrag an der Oberfläche, die Oberfläche wird gereinigt und rauer. Mit steigendem Tastverhältnis wird dann die Oberfläche immer mehr bedeckt. Die Benetzung der Oberfläche ist bei kleinem Tastverhältnis eher gut, wenig teflonartige Beschichtung. Diese nimmt dann zu und es wird bei einem Tastverhältnis von 1, sprich kontinuierlich brennendem Plasma, eine geschlossene teflonartige Schicht mit einer Dicke von ca. zwei Nanometern erreicht. In dem Zwischenbereich ist die Schicht nicht geschlossen und die Benetzbarkeit setzt sich aus dem Ausmaß der jeweiligen hydrophilen und hydrophoben Anteile zusammen. Dieser Zusammenhang lässt sich tensiometrisch wie dargestellt verfolgen. Die Frage ist, ob diese partielle nanometerdünne Schicht auch von Zellen registriert wird. Abbildung 2(rechts) zeigt, dass für die Ansiedlung von Zellen auf den so erhaltenen Schichten ein vergleichbarer Verlauf erhalten wird und man annehmen kann, dass die hier verwendeten Zellen umso besser adhärieren je hydrophiler die Oberfläche ist. Es zeigt sich auch, dass dieser Prozess der Zelladhäsion unter der Berücksichtigung der Oberflächencharakteristik Zeit braucht, weil sich zunächst ein optimales Verhältnis von adhärierenden Molekülen einstellen muss. Die Adhäsion von Zellen kann auch zelltyp-spezifisch beeinflusst werden. Die Einführung von verschiedenen funktionalen Gruppen auf Oberflächen durch Plasmabehandlung mit diversen Prozessgasen zeigte beispielsweise gegensätzliche Adhäsionsvorlieben der beiden Hautzelltypen Fibroblasten und Keratinozyten. Auch hier kann davon ausgegangen werden, dass die Oberflächenchemie zunächst auf die Proteinadsorption und diese auf die Zelladhäsion einwirkt.

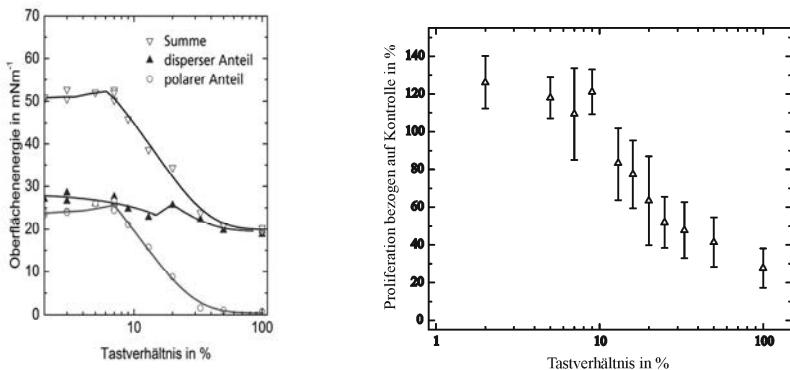


Bild 2: Links: Oberflächenspannung in Abhängigkeit vom Tastverhältnis des Beschichtungsverfahrens. Das Tastverhältnis bestimmt hier den Bedeckungsgrad mit einer Beschichtung niedriger Oberflächenspannung
Rechts: Besiedelung der nach linkem Abbildungsteil hergestellten Oberfläche mit primären Fibroblasten nach drei Tagen[1,2].

2. Beispiel: Stents werden in Blutgefäßen eingesetzt, um diese offen zu halten. Üblicherweise reagiert der Organismus darauf, indem er dieses Material als Fremdkörper identifiziert und verkapselt. Damit „wächst“ der Stent wieder zu und verliert seine Funktion. Um dies zu vermeiden, sind zwei Strategien denkbar und werden auch umgesetzt. Erstens, man rüstet den Stent so aus, dass potentiell adhärierende Zellen durch „drug-release“ geschädigt werden und keine Anhaftung erfolgt, oder man versucht, die „richtigen“ Zellen anzulocken, die dann eine „naturidentische Neointima“ auf dem Stent bilden, sodass er nicht mehr als Fremdkörper erkannt wird. Ein Ansatz hierzu ist die Bereitstellung von Aptameren, die die sogenannten Vorläuferzellen aus dem Blut anlocken sollen. In Abbildung 4 sind Stentoberflächen, die mit einem Parylen in einem sog. CVD-Prozess beschichtet und dann mit Aptameren ausgerüstet worden sind, gezeigt. Auf dieser Ausrüstung scheinen die Vorläuferzellen bevorzugt zu wachsen. Es ist allerdings eine offene Frage, ob die Aptamere selektiv genug nur die Vorläuferzellenzellen anziehen.

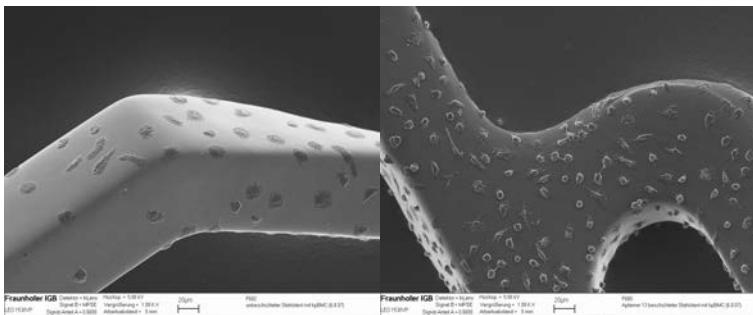


Bild 4: Besiedelung eines Stents mit Vorläuferzellen. Links unbeschichtet, rechts mit Parylen und Aptameren beschichtet [©Fraunhofer IGB].

3. Beispiel: In den Abbildungen 5 sind strukturierte Oberflächen gezeigt. Die Oberflächen sind sowohl chemisch als auch morphologisch strukturiert. Im ersten Fall wird die Strukturierung von den Zellen (grüne Punkte) nicht erkannt oder ignoriert. Im zweiten Fall siedeln die Zellen nur auf den roten Oberflächen (hydrophil), während die schwarze Oberfläche (hydrophob) gemieden wird. Genauer betrachtet bevorzugen sie auf den hydrophilen Arealen die unebenen Stellen. Somit ist die Rauigkeit neben der Benetzbarkeit ein möglicher Einflussfaktor. Auch die elastischen Eigenschaften der roten und schwarzen Areale sind unterschiedlich und mögen einen Einfluss haben. Schließlich ist bekannt, dass die interzellulare Kommunikation eine Rolle beim Ansiedeln der Zellen spielt. Für den Zelltyp, der hier die Strukturen unterscheidet, spielt Kalzium in der Kommunikation eine wichtige Rolle. Die roten Areale enthalten sehr viele Säuregruppen, die das im Medium vorhandene Kalzium bevorzugt binden, und damit eine kalziumreiche Umgebung bilden. Zu welchem Anteil die genannten Faktoren jeweils die Zelladhäsion bestimmen, ist nicht bekannt.

4. Beispiel: Strukturierte Funktionalisierung von Oberflächen mit biologischen Komponenten gelingt zunehmend auch über klassische und innovative Verfahren für die Übertragung von „Biotinten“ wie Stempeln, Drucken oder auch laserbasierte Verfahren. Antikörperbibliotheken beispielsweise werden mittels Kontaktdruckverfahren punktförmig auf Oberflächen aufgebracht und als Sensoren für den Nachweis bestimmter biologischer Moleküle eingesetzt. In den vergangenen Jahren können Biomoleküle und Zellen auch mittels Inkjetdruckverfahren oder über Laserpulse auf Oberflächen appliziert werden, sodass beliebige Flächen und Muster mit Sensormolekülen funktionalisiert oder passiviert werden können.

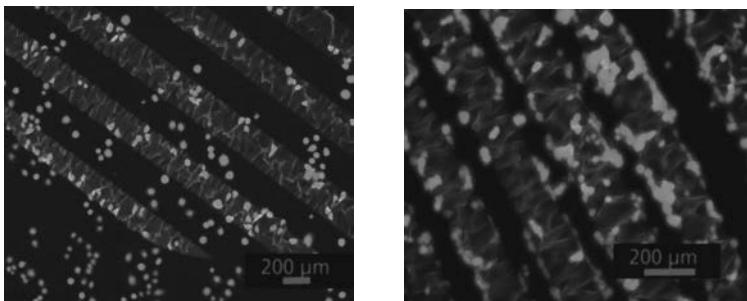


Bild 5: Links: hydrophile Struktur (rot) auf hydrophoben Untergrund (schwarz) wird von Rhabdomyosarcoma-Zellen(grün) nicht wahrgenommen. Rechts die Struktur wird von Ratteninsulinoma-Zellen(grün) wahrgenommen[3]

6. Ausblick

Mit diesem Beitrag soll gezeigt werden, dass Materialoberflächen als eine Komponente der Grenzfläche zwischen Materialien und biologischen Systemen die Interaktion mitbestimmen. Somit kann durch die Oberflächenarchitektur das Verhalten von biologischen Systemen beeinflusst werden. Hierzu sind allerdings auch noch viele Fragen offen. Insbesondere die Frage der Ausrüstung von Stents, aber auch überhaupt die Frage von Oberflächen mit optimaler Blutverträglichkeit ist keineswegs gelöst und Gegenstand laufender Untersuchungen.

- [1] J. Barz, M. Haupt, U. Vohrer, H. Hilgers, C. Oehr, Surface and Coatings Technology Volume 200, Issues 1–4, 2005, pp 453–457
- [2] J. Barz, M. Haupt, K. Pusch, M. Weimer, C. Oehr, Plasma Processes and Polymers Special Issue: Biomedical Applications of Plasma Processes Volume 3, Issue 6-7, 2006 pp 540–552
- [3] V. Sciaratta, K. Sohn, A. Burger-Kentischer, H. Brunner, C. Oehr, Plasma Processes and Polymers Special Issue: Biomedical Applications of Plasma Processes Volume 3, Issue 6-7, 2006 pp 532–539

Nanomaterialien in der Medizin: Es bleiben offene Fragen

Prof. Dr.-Ing. **J. Vienken**, Nephro-Solutions AG, Hamburg

Innovative nanoskalige Produkte sind die Hoffnungsträger in der Medizintechnik. Mit Hilfe von Medizinprodukten im sub-mikrometer Bereich werden neuartige Therapieverfahren möglich sein, die in der Vor-Nanozeit nicht möglich waren. Man fragt sich schnell, ob ein Vergleich mit der Mikroelektronik möglich ist? Könnte es sein, dass auch die Medizintechnik dem für die Halbleitertechnik formulierten Moore'schen Gesetz folgt, bei dem nach Faustregel sich die Zahl der Transistoren auf einem Mikroprozessorchip alle zwei Jahre verdoppelt? Mitchell Waldrop sieht heute das Ende der Fahnenstange erreicht und schreibt in der neuesten Ausgabe von "Nature" (Vol 130, 144-147 (2016)), dass die Halbleiterindustrie die Jagd nach den immer kleineren funktionellen Einheiten noch in 2016 aufgeben wird. Man hat mittlerweile einen Schwellenwert erreicht, den man nicht mehr unterbieten kann. Aber gilt dies auch für medizinische Verfahren mit nanoskaligen Medizinprodukten? Oder werden auch in Zukunft hier therapeutische Komponenten mit atomaren oder molekularen Dimensionen eine Rolle spielen? Eine schlüssige Antwort auf diese Frage ist noch nicht möglich, dazu sind noch eine Reihe von offenen Fragen, besonders in Bezug auf eine nanoskalige therapeutische Medizintechnik erforderlich. einige dieser Fragen sollen hier angestoßen werden.

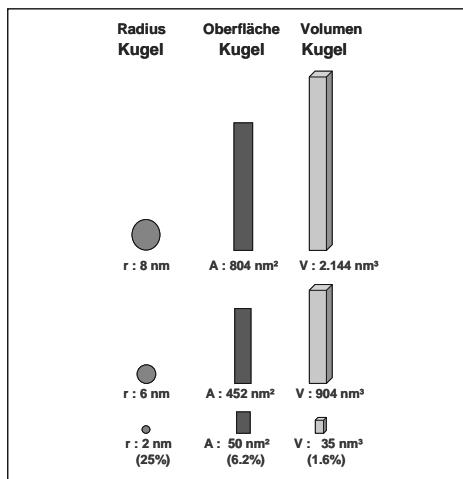


Bild 1: Mit fallendem Radius sinken die Werte für das Volumen eines Partikels schneller als die Werte für die Oberfläche

Die Wechselwirkung von nanoskaligen Biomaterialien oder Medizinprodukten mit Zellen oder Gewebe im Körper eines Menschen beruht in erster Linie auf ihren Oberflächenstrukturen und erst in zweiter Linie auf ihrer Masse oder ihres Volumens. So sinken mit fallendem Radius eines Partikels die Werte für das Volumen schneller als die Werte für die Oberfläche. Grund dafür ist die Radiusabhängigkeit, beim Volumen als $f(r^3)$ und bei der Oberfläche als $f(r^2)$. Nanoeffekte sind daher Oberflächeneffekte (Abbildung 1). "Je kleiner, je gemeiner", ist ein in dieser Hinsicht oft gehörter Satz. Er lässt sich auch durch Abbildung 2 verifizieren: Mit der Verkleinerung des Durchmessers eines nanoskaligen aktiven Partikels wächst auch die relative Zahl der reaktiven Moleküle an seiner Oberfläche und damit die mögliche Wechselwirkung mit biologischen Zellen oder Gewebsstrukturen.

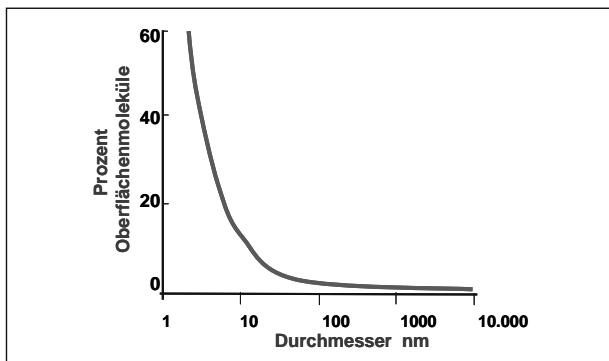


Bild 2: Mit fallendem Durchmesser eines Moleküls steigt die relative Zahl der aktiven Oberflächenmoleküle (nach: Nier et al, Science, 311:622 (2006))

Oberfläche oder Masse eines nanoskaligen Medizinprodukts?

Ein allgemein anerkanntes Dogma der Toxikologie stammt von dem Arzt, Allchemist und Philosophen Paracelsus (1493-1541), dessen Aussage aus dem 15. Jahrhundert auch heute niemand bestreitet: "Alle Dinge sind Gift, und nichts ist ohne Gift; allein die Dosis macht's, dass ein Ding kein Gift sei." Wenn, wie oben beschrieben, Nanoeffekte Oberflächeneffekte sind, sollte die Oberfläche als Parameter von toxikologischen Untersuchungen eingehen und nicht wie bisher üblich die Masse. Bei den Modellrechnungen für "Substances of very high concern (SVHC) der European Chemicals Agency (ECHA) im Rahmen der Europäischen Chemikalienverordnung zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe (REACH), bestimmt man die Konzentration und damit die Dosis eines SVHC nach der folgenden Formel, die natürlich ausschließlich die Masse eines möglichen toxischen Kontaminanten (SVHC) berücksichtigt (Abb. 3).

Requirements for substances in articles

Example 7: Calculation of the average concentration of a SVHC in an article

A chair consists of a wooden part and a plastic part. The weight of the chair is 2.001 kg. The wooden part of the chair contains 10 mg of an SVHC. The weight of the wooden part is 2 kg. The plastic part of the chair contains 1 mg of the same SVHC and weighs 1 g.

The concentration of the SVHC in the chair is calculated using the formula above.

$$\text{Conc}_{\text{SVHC in whole article}} [\%] = \frac{10 \cdot 10^{-3} \text{ g} + 1 \cdot 10^{-3} \text{ g}}{2001 \text{ g}} \cdot 100 = 0.0005\%$$

Conclusion: The average concentration of the SVHC in the chair does not exceed 0.1% (w/w). Obligations according to Article 7(2) and 33 do not apply.

Bild 3: Beispielrechnung für ein SVHC (substance of very high concern) in einem Artikel auf der Basis seiner anteiligen Masse (nach REACH, 2007).

Es bleibt die offene Frage, ob die Dosis, bzw. das toxikologische oder therapeutische Potential von nanoskaligen Medizinprodukten nicht besser an Hand ihrer Oberfläche bestimmt werden sollte?

Sterilisation von nanoskaligen Medizinprodukten

Medizinprodukte müssen steril und am besten auch pyrogenfrei sein, wenn sie am Menschen als Therapeutikum eingesetzt werden. Die heute üblichen Sterilisationsverfahren basieren auf Strahlen (γ -Strahlen, E-Beam), Gas (Ethylenoxid, ETO), oder Heißdampf.

Gilt die heute typische Strahlendosis von 25kGy auch für nanoskalige Medizinprodukte, ist sie zu hoch, und wie kann man ein solches Verfahren *in situ* validieren? sind die Fragen in diesem Zusammenhang. Weiterhin ist offen, ob der hohe Energieeintrag von 25 kGy ein nanoskaliges Medizinprodukt verändern, zerstören oder funktionsunfähig machen kann.

Das Sterilisationsgas ETO ist als ein Agens bekannt, das eine Allergie auslösen kann. Wenn ETO als Hapten an das Blutprotein Albumin bindet und an IgE-Antikörper von voraktivierten Mastzellen bindet, beobachtet man häufig entsprechende Reaktionen bei hypersensitiven Patienten. Die Adsorption von ETO an in der Medizintechnik häufig verwandte Kunststoffe, wie Polymethylmethacrylat (PMMA), Polyurethan (PUR) und dessen nachfolgende langsame Freisetzung ist bekannt. Offen ist, ob das Sterilisationsgas ETO aufgrund der hohen

Oberflächenreaktivität von nanoskaligen Medizinprodukten stärker gebunden und dadurch langsamer freigesetzt wird oder nicht? Im ersten Fall wäre mit einer kontinuierlichen , u.U chronischen Aktivierung von Mastzellen zu rechnen.

Die Dampfsterilisation stellt ein besonderes Problem für nanoskalige Medizinprodukte dar. Die hier heute üblichen Temperaturen von 121°C und Drücke von 1bar sind u.U. in der Lage hochempfindliche Nanostrukturen zu verändern oder zu zerstören. Ob die Sterilisation bei niedrigeren Temperaturen, kürzeren Sterilisationszeiten oder niedrigeren Drücken ausreichend ist, müsste noch von Fall zu Fall validiert werden.

Langezeit oder chronische Exposition von nanoskaligen Medizinprodukten

Sollten nanoskalige Medizinprodukte in einen Patienten implantiert werden, ist mit chronischen Effekten zu rechnen. Dazu gehört Priming (Stimulation) von immunkompetenten Zellen, wie Monozyten im zirkulierenden Blut oder Makrophagen im Gewebe. Xia et al. haben in Nature Materials (7:519-520 (2008)) darüber berichtet, dass Nanopartikel je nach ihrer chemischen Zusammensetzung die intakte Zellmembran passieren können, ohne dass sie einem Phagozytoseprozess unterliegen. Der Eintritt von Fremdkörpern in die Zelle ist unabhängig vom Mechanismus meist mit oxidativen Prozessen verbunden, die zur Freisetzung von Zytokinen führen können und damit ein entzündliches Potential haben. Natürlich ist es schwierig entsprechende Langzeitbeobachtungen an Patienten durchzuführen, da die Effekte möglicherweise sehr klein sind. Kenntnisse darüber wären aber in jedem Fall wünschenswert.

In diesem Beitrag konnte nur eine kleine Anzahl offener Fragen angedacht werden. Mit zunehmender Kenntnis der physikochemischen und biologischen Eigenschaften und des Verhaltens im humanen Organismus werden sicher viele weitere Fragen gestellt werden. In jedem Fall ist folgender Aussage zuzustimmen: "Ein Risikofaktor ist keine Krankheit!" (R. Glasscock & C. Winearls, Nephron Clin Pract., 110:c39-c47 (2008))

Fakten und Trends zur Additiven Fertigung in der Medizintechnik

Prof. A. Gebhardt, J. Kessler, MEng,
GotheLab for Additive Manufacturing, Aachen

Inhalt:

1. Einleitung. Vom Wesen der Additiven Fertigung
2. Verfahren und Materialien für die Generative (3D gedruckte) Herstellung von Modellen in der Medizintechnik, Daten
3. Modelle und deren Anwendung in der kraniofazialen Chirurgie
4. Modelle zur Unterstützung der Prothetik (Epithesen, Orthesen, Exoskelette)
5. Modelle zur Unterstützung der medizinischen Forschung (Aspiration, Stants)
6. Ausblick: Tissue Engineering, Organ Printing, Bakterien

1. Einleitung. Vom Wesen der Additiven Fertigung

Die additive oder generative, aktuell als 3D-Drucken bezeichnete, Fertigung von Bauteilen ist besonders dann einzusetzen,

- wenn die Bauteile geometrisch komplex sind
- kleine Stückzahlen oder besser noch Einzelstücke benötigt werden

Diese Voraussetzungen werden immer besser erfüllt, je näher die Anwendung dem Menschen kommt.

Deshalb sind Additive Verfahren, die virtuelle 3D-Modelle direkt und ohne Zwischenschaltung von Werkzeugen in physische Bauteile umsetzen, für medizinische Anwendungen und Anwendungen in der Medizintechnik besonders geeignet.

Die bisher prominentesten Anwendungen dieser Verfahren in der (Groß-) Serienfertigung kommen aus dem Bereich der Medizintechnik: Zahnersatz und Hörgeräteschalen.

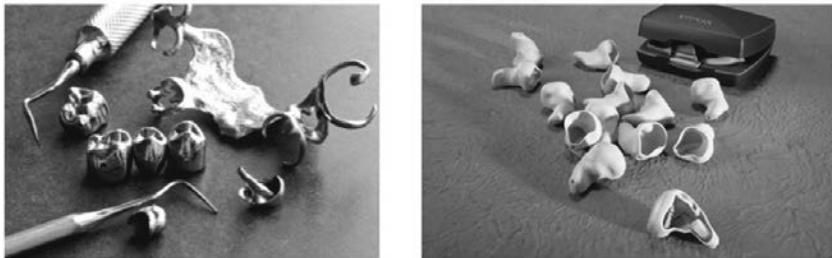


Bild 1: Generativ in Serie gefertigte Produkte in der Medizintechnik.

Links, Elemente für die dentale Rekonstruktion (Metall), Rechts: Hörgeräteschalen (Kunststoff)
Quellen: GoetheLab / EOS

Die Hörgeräteschalen sind zudem ein eindrucksvolles Beispiel für die disruptiven Effekte des 3D-Druckens. In wenig mehr als einem Jahr (Okt. 2006 – Jan. 2008) ist die gesamte Produktion von Hörgeräteschalen von bis dato über Jahre konstante ca. 20% durch diese Technik übernommen worden und auf nahezu 100% angewachsen (Bild 2).

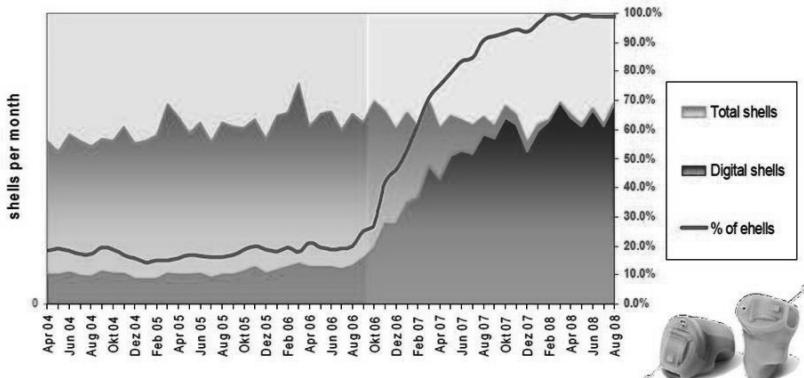


Bild 2: Disruptive Kraft des 3D-Druckens am Beispiel Hörgeräteschalen. Quelle: Phonak

2. Verfahren und Materialien für die Generative (3D gedruckte) Herstellung von Modellen in der Medizintechnik

2.1 Verfahren

3D-Drucken ist ein Schichtbauverfahren. Die physischen Modelle entstehen durch Konturieren und Fügen von Schichten gleicher Dicke. Das Prinzip erläutert das auf Bild 3 gezeigte Puzzle.



Bild 3: Schichtbauprinzip.

Quelle: Hasbro

Daraus wurden Prozesse und Maschinen für die industrielle Anwendung entwickelt. Diese unterscheiden sich nur dadurch, wie die einzelnen Schichten erzeugt und konturiert werden, aus welchem Material sie bestehen und wie benachbarte Schichten zum Bauteil verbunden werden.

Die unterschiedlichen Verfahren lassen sich fünf Verfahrensfamilien zuordnen.

Stereolithographie, Polymerprinting (PolyJet)

Die einzelnen Schichten entstehen durch die lokale Verfestigung (Polymerisation oder Foto-Vernetzung) von flüssigem Monomer (Acrylharz, Epoxidharz) durch Lampen- oder Laser-Strahlung

Vorteile sind der hohe Detaillierungsgrad und für viele Materialien die Transparenz oder gar die Transparenz.

Nachteile sind die geringe mechanische und thermische Belastbarkeit und auch die Notwendigkeit von Stützen, die nach dem Bau entfernt werden müssen.



Bild 4: Stereolithographie, Epoxidharz.

Lasersintern (LS) oder auch Selektives Lasersintern (SLS)

Die einzelnen Schichten entstehen durch das lokale Aufschmelzen von pulverförmigen Thermoplasten (PA 12) vorzugsweise durch Laserstrahlung. Die Verfestigung erfolgt ebenfalls lokal durch Wärmeleitung in das umgebende Pulver

Vorteile: Deutlich höhere mechanische und thermische Belastbarkeit als SL. Es werden keine Stützen benötigt.

Nachteile: Geringerer Detaillierungsgrad (als SL) und die fehlende Transluzenz.

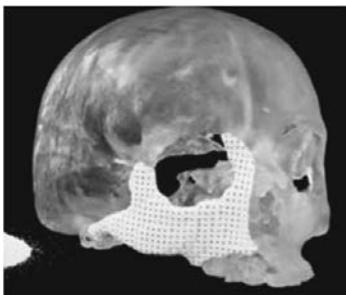


Bild 5: Lasersintern, Polyamid. Implantat, Eingesetzt in Schädelmodell aus Epoxidharz (Stereolithographie)

Quelle: Seitz, rtejournal

Extrusions-Verfahren (FLM, FDM)

Aufschmelzen und lokales Auftragen von drahtförmigen Thermoplasten mittels beheizter Düse; Schichtbildung durch Wärmeleitung in das teifertige Bauteil. Zu den Extrusionsverfahren zählen die professionellen FDM Verfahren, aber auch die Fused Filament Manufacturing, FFF, genannten Verfahren für Faber oder personal printer.

Nachteil: Langsam, Stützen notwendig

Vorteil: Keine Flüssigkeiten im Prozess, Farbige Bauteile durch farbiges Baumaterial möglich

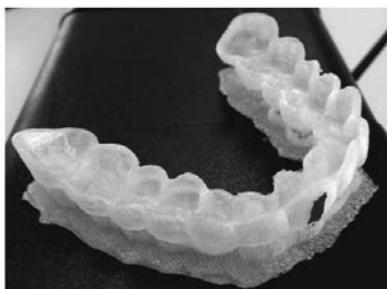


Bild 6: Aufbisssschiene, Extrusionsverfahren (FLM, FFF), PLA.

Quelle: GoehteLab

Pulver-Binder Verfahren, ursprünglich: 3D-Printing (3DP, MIT)

Einspritzen einer Binder- Flüssigkeit in Pulver. Endfestigkeit durch Infiltrierung (Wachs, Kunstharz)

Vorteil: Schnell, kontinuierliche Einfärbung der Bauteile

Nachteil: Infiltration notwendig, kein klassischer Konstruktionswerkstoff



Bild 7: Pulver-Binder Verfahren (3DP), Geschnittenes Ohrmodell.

Quelle: GoetheLab

Schicht-Laminat Verfahren (LLM, LOM)

Ausschneiden der Schichten aus Platten oder Folien. Verkleben zum Bauteil.

Vorteil:

Material Papier: Preiswert, Vollfarbmodelle möglich (MCor), Hohe Druckbelastbarkeit, keine Stützen notwendig

Nachteil: Langsam, komplizierte Entformung, Fixierung notwendig, sonst Gefahr der Delamination, Material: Papier.

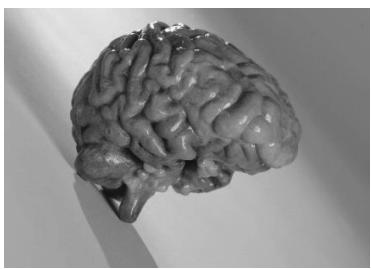


Bild 8: Brain, Schicht-Laminat Verfahren. Papier, farbig.

Quelle: MCOR

2.2 Materialien für das Additive Manufacturing in der Medizin

Es stehen heute für die meisten 3D-Druck Prozesse Materialien zur Verfügung, die auch im Bereich Medizin eingesetzt werden können. Es gibt aber kein Material (wie bei der traditionellen, nicht generativen Herstellung auch), das ohne gesonderte und vom Anwendungsfall

und der Stückzahl abhängige Qualifizierung (Zulassung) an offenen Wunden oder gar im Körper eingesetzt werden darf.

Ja nach Einsatzzweck ist die Anmutung des Bauteils wichtig und das Verfahren danach auszuwählen.

Wichtige Kriterien sind die Sterilisierbarkeit, die Röntgennegativität (die bei Kunststoffen grundsätzlich vermutet werden kann, aber im Einzelfall, z.B. bei Hochgefüllten Kunststoffen, problematisch wird), die Beständigkeit gegen die hoch-aggressive Atmosphäre im Menschlichen Körper und die diesbezügliche Anforderung an die (Langzeit-) Stabilität (vergleiche auch auf Bild 9 oben links die Bereiche der sich auflösenden Altversorgung) sowie bei manchen Einsätzen, die Transparenz oder die Transluzenz (siehe auch Bild 4,5).

2.3 Daten:

Die Daten werden mit Hilfe medizinischer Bildgebungsverfahren, vorzugsweise mittels Computer Tomographie (CT) oder Ultraschall (US), optisch sichtbare Strukturen werden auch durch Scanner erfasst. Die dann meist im DICOM Format vorliegenden 3D CAD Daten werden relativ einfach durch Spezialprogramm (z.B. MIMICS von Materialise) in baubare Datensäte (Standard: STL-Formulierung) überführt und durch 3D-Drucken hergestellt.

3. Modelle und deren Anwendung in der kraniofazialen Chirurgie

Es ist heute medizinische Praxis, größere Defekte im Schädelbereich durch Kranioplastiken abzudecken. Standard ist es, die STL-Daten direkt mittels 3D-Metall Printing aus Titan zu fertigen. Es kann aber auch der defekte Schädel, vorzugsweise durch SL aus Kunststoff gebaut und das Implantat daran aus Wachs anmodelliert werden.

Alternativ kann auch mittels Pulver-Binder Verfahren (siehe Abs. 3, Epithesen) gedruckt, mit Wachs infiltriert und vom Operateur manuell nachbearbeitet werden. Diese Variante ist aufwendiger, bei komplexen Abdeckungen aber genauer. Ein Beispiel ist der extrem 3-dimensional ausgebildete Orbitabogen auf Bild 9 rechts. Das CT Bild (Bild 9 links) zeigt auch deutlich sich auflösende Bereich der Altversorgung, die es gilt, größtmöglich in die neue Situation einzubeziehen.

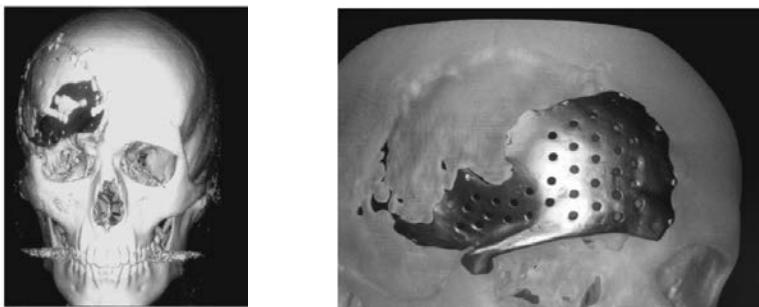


Bild 9: Abdeckung „Orbitabogen“. CT mit teilweise aufgelöster Altversorgung.
SL Modell mit extrem 3-dimensionalem Implantat, Titan, rechts.

Die bis vor kurzem noch als nicht operabel angesehene große doppelte Schädigung (Bild 10, links) wurde nach einer missglückten Erstversorgung (Bild 10 Mitte) ebenfalls durch eine Wachsmodellierung angepasst und aus Titan feingegossen. Heute lebt der Patient beschwerdefrei (Bild 10 rechts).



Bild 10:
Großer beidseitiger Schädeldefekt, CT links, Zustand nach missglückter Erstversorgung, Mitte, Zustand heute.

Quelle: CP-GmbH, Dr. Ricardo, Hospital Carlos Andrade Marín, Quito, Ecuador

Die Versorgung vor allem älterer Patienten stößt häufig auf das Problem, dass in degenerierten Knochen keine Implantate eingebracht werden können. Abhilfe schafft ein 3D-gedruckter Knochenblock, der an den Kieferknochen angepasst wird und dort einwächst. Werkstoffe

sind vor allem Hydroxylapatit (HA) oder Tricalciumphosphat (TCP). Das direkte Drucken offenerporiger Strukturen ist in der Entwicklung. Prototypische Anwendungen sind aber mit dem Polymerdruckverfahren von Lithoz bereits umgesetzt. Dabei dient der Knochenblock als Schablone, so dass er auch zum Ausrichten der Implantate verwendet werden kann.

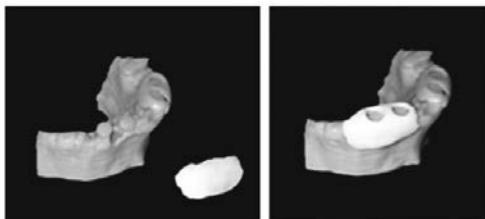


Bild 11: Knochenaugmentation. Bearbeitetes Modell des Kieferknochens, gedruckter Knochenblock (weiss).

Quelle: Kessler, Goethelab; Lithoz

4. Modelle zur Unterstützung der Prothetik (Epithesen, Orthesen und Exoskelette)

Epithesen sind äußerlich, aber möglichst natürlich wirkende Körper-Ersatzteile wie künstliche Ohrmuscheln, Nasen oder Abdeckungen großer bleibender Defekte. Sie erfordern eine sorgfältige Anpassung, weil der Mensch auch bei symmetrischen Körperteilen individuelle Ausprägungen zeigt. Im Mittelpunkt steht die Epithetikerin. Das Pulver-Binder Verfahren mittels Stärkepulver liefert ein poröses sog. „Rohohr“, das mit Wachs infiltriert wird und die Basis für die weitere Modellierung bildet. Ab diesem Zeitpunkt sind die Herstellung aufgrund des 3D-Druckens und die klassische Herstellung aufgrund vorgegebener Standardohren identisch.

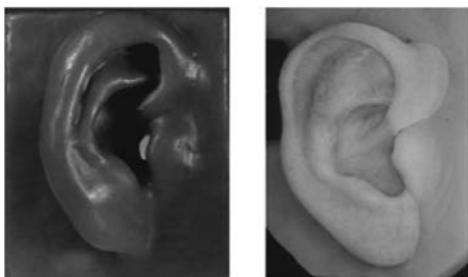


Bild 12: Epithese, Ohr. „Rohohr“ aus Wachs (links), abgeformte, individuell ausgearbeitete und dekorierte Ohr-Epitheze (rechts). Quelle: CP-GmbH, Horlitz Epithetik

Orthesen und Exoskelette sind sichtbar äußerlich temporär oder auch dauerhaft zu tragende abnehmbare Stützstrukturen, die einen Heilungsprozess fördern oder eine dauernde Schädigung des Bewegungsapparates überwinden helfen.

Ein Beispiel ist die Apparatur, die der kleinen Emma (Bild 13), die seit ihrer Geburt an einer angeborene Gelenksteife mit unterentwickelten Muskeln leidet (Arthrogryposis multiplex congenita, AMC) eine selbstbestimmte, wenn auch eingeschränkte, Bewegung ermöglicht.



Bild 13: Exoskelett, Extrusionsverfahren, FDM.

Quelle: Stratasys, Wilmington Robotic Exoskeleton (WREX), USA.

Anforderungen sind hier insbesondere die reproduzierbare mechanische Belastung, die Sicherstellung der Alterungsbeständigkeit gegenüber UV und anderen auf das Skelett einwirkenden Einflüssen und bei Kindern das „Mitwachsen“ sowohl unter technischen als auch unter ökonomischen Gesichtspunkten.

Bevorzugt wird daher das Selective Lasersintern von Polyamiden und das Extrusionsverfahren (FDM), wie beim Exoskelett von Emma (Bild 13).

Die mitwachsende Handprothese „AMaProsthesis HOPE“ (Bild 14) ist speziell für Kinder entwickelt worden und kann dezentral auf „Fabbern oder Personal 3D-Printern“ sehr preiswert hergestellt, dem Wachstum angepasst oder repariert werden. Werkstoffe sind vor allem PLA-Filamente, die in allen Farben verfügbar sind.

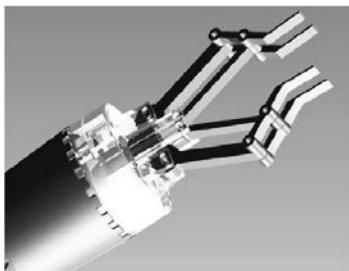


Bild 14: „Mitwachsende“ individualisierte Low-Cost Handprothese „HOPE“.

Quelle: Karim Abbas/ GoetheLab

Auch im weiteren Sinne als Verbrauchsgut anzusehende Aufbisschienen (vergleiche Bild 6) können mit ausreichender Genauigkeit schnell und sehr preiswert mit Fabbern aus PLA hergestellt werden.

Mit der Vorstellung des Mark One von Markforged, des ersten Kohlefaser 3D Druckers, der endlos Fasern zur Verstärkung schichtweise in 3D gedruckte Substrate drucken kann, eröffnen sich auch neue Anwendungen in der Prothetik. Grund ist die Einsparung vieler Prozessschritte in Verbindung mit der enormen Individualisierbarkeit solcher Strukturen. Unter Einbringung der Erfahrungen aus dem Behindertensport können neuartige Exoskelette für den täglichen Einsatz entwickelt werden (Bild 15).



Bild 15: Hochleistungsprothesen, kohlefaser-verstärkt (Otto Bock, links) und Exoskelett (3D Systems, rechts)

5. Modelle zur Unterstützung der medizinischen Forschung (Aspiration, Stents)

3D-Druckverfahren sind vor allem geeignet, interne Hohlräume darzustellen. Zur Untersuchung des oberen Atmungssystems muss wiederum die medizinische Bildgebung in Form des CT herangezogen werden, da die strömungstechnisch wichtige Geometrie nur im aktiven Zustand im lebenden Organismus vorliegt. Dazu wurde ein Positivmodell des Bronchialbaumes aus dem CT abgeleitet und per Pulver-Binder Verfahren gedruckt (Bild 15). Anschließend wurde es in hochtransparentes Silikon eingegossen und zur Freistellung der Kanäle ausgewaschen. Der Silikonblock mit dem innenliegenden Bronchialbaum wurde dann für optische Strömungsmessungen am Aerodynamischen Institut der RWTH Aachen eingesetzt.

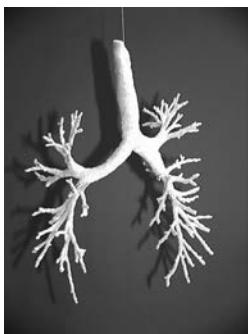


Bild 16: Positivmodell eines Bronchialbaumes zum Eingießen in transparentes Silikon.

Quelle: F-M Schmidt / GoetheLab

6. Ausblick: Tissue Engineering, Organ Printing, Bakterien

Es zeichnet sich eine Entwicklung ab, die es zunehmend ermöglicht, Knorpel, Knochen und perspektivisch Organe herzustellen. Dazu werden Verfahren entwickelt, die dem Bio-Printing zuzurechnen sind. So wurde bereits ein gedrucktes Ohr vorgestellt (Tissue Engineering), gehört aber sicher noch einige Zeit ins Labor. Ziel ist die „Organ Printing“ genannte Herstellung von Organen.

Damit ergeben sich neue Gruppen von Materialien, von denen viele mit den (Bio-) Kunststoffen verwandt sind. Unabhängig von anderen Anforderungen, sind sie für das Spritzgiessen nur eingeschränkt geeignet, weil sie die üblicherweise auftretenden Drücke und Temperaturen nicht überstehen.

Eine herausfordernde Anwendung ist die Herstellung eines funktionsfähigen Kehlkopf-Implantates. Es würde vielen Menschen helfen, die nach einer Larynx Ektomie über Nacht vom gesellschaftlichen Leben praktisch ausgeschlossen sind. Dazu müssten das knöcherne durch Knorpel verbundene Kehlkopfgerüst und die Weichteile gedruckt und, als mechatronisches System verstanden, aufgebaut werden.

Ein Funktionsmodell, aus Knochenbereichen (Stereolithographie) und Weichteilen (Abformung über Vakuumgiessen) zeigt Bild 16

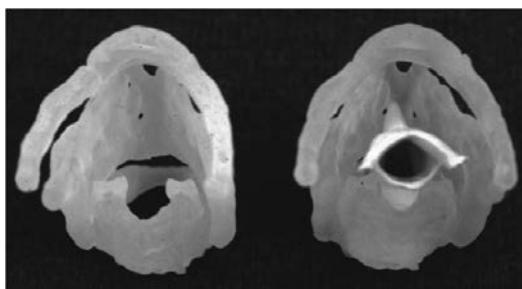


Bild 17: Kehlkopfmodell. Gerüst, links; mit Kehldeckel, Luft- und Speiseröhre, rechts.

Quelle: CP-GmbH

Prof Oxman vom MIT hat so genannte Natto-Bakterien, die äußerst sensibel auf Feuchtigkeit und Hitze reagieren, mittels eines Bio 3D-Druckers in Kleidung eingedruckt und so Funktionsstoffe hergestellt, die ohne äußere Steuerung eine aktive Ventilation bewirken.



Bild 18: Bioprinting. MIT's bioLogic Natto-Bakterien unterstützter Werkstoff

Quelle: Oxman, MIT

Insgesamt entwickeln sich die Materialien immer weiter von den klassischen Kategorien weg.

Das gleiche gilt für die Herstellverfahren.

Wir stehen vor einem Zeitalter der „cross-over“ und „Hybrid“ Materialien, - Prozesse und - Maschinen.

Biokompatible Materialien für 3D-gedruckte Medizinprodukte

Dr. H. Wiese, Dreve ProDiMed Unna

Kurzfassung

Auch in der Medizinprodukteindustrie führt Kostendruck dazu, handwerklich-manuelle Herstellprozesse wenn möglich durch maschinelle zu ersetzen. CAD/CAM-Prozesse bieten weiterhin die Möglichkeit, rasch patientenindividuelle Produkte zu fertigen. Dies ist in manchen Bereichen bereits etabliert. Einer der ersten war die Fertigung von Ohrpassstücken für Hörhilfen. In anderen gibt es Hindernisse wie Schwierigkeiten beim Erlangen von 3D-Daten oder auch bei der Entwicklung geeigneter, biokompatibler Materialien. Doch werden inzwischen auch schon additiv gefertigte Langzeitimplantate angeboten.

Welche Eigenschaften muss ein Material zur additiven Fertigung von Medizinprodukten haben? Zum einen gibt es die Eigenschaften, die der Gesetzgeber fordert, wie Biokompatibilität und ausreichende mechanische Eigenschaften. Dazu kommen die Forderungen des Kunden, v.a. in den Bereichen Funktionalität und Ästhetik. Schließlich kommen auch noch Anforderungen des Prozesses dazu: Beim Laserschmelzen muss das Material schmelzbar sein und einen ausreichenden Verbund bilden, ebenso beim Fused Deposition Modelling. Bei der Stereolithographie hingegen muss ausreichende Reaktivität bei der Wellenlänge der Maschine gegeben sein. Weiterhin muss das Material genügend fließfähig sein, um die angestrebte Oberflächenqualität zu gewährleisten.

Welche Materialien eingesetzt werden, ist in erster Linie vom Fertigungsverfahren abhängig: Der Materialmarkt für die Additive Fertigung wird von Stereolithographieharzen beherrscht. Dabei handelt es sich um flüssige bis pastöse ungesättigte organische Verbindungen, denen ein radikalischer Photoinitiator beigemischt wurde, um die Polymerisation zu starten. Farbstoffe und Additive stellen sicher, dass Bauteile hinterher die gewünschten Eigenschaften haben. Außer für die klassische Stereolithographie, bei denen der Initiator durch einen Laserstrahl aktiviert wird, gibt es die DLP-Technologie, bei denen jeweils ein ausgewählter Bereich der Oberfläche gleichzeitig belichtet wird. Die nächste wichtige Materialgruppe sind die Thermoplasten. Dies sind Materialien, die bei der Verarbeitungstemperatur aufschmelzen. Solche Materialien können auch für herkömmliche Produktionsverfahren wie Spritzguss und Extrusion eingesetzt werden. Schließ-

lich sollen hier noch die Materialien für Selektives Lasersintern oder –schmelzen betrachtet werden. Hierbei kann es sich um Polymere oder sogar Metalle handeln, was dem Verfahren besondere Attraktivität für die Medizintechnik verleiht.

Die additiv hergestellten Produkte bedürfen fast immer noch nachgelagerter Prozesse, um die finalen Eigenschaften zu erreichen. So müssen Reste des Baumaterials entfernt werden. Stereolithographisch hergestellte Produkte müssen nochmals nachbelichtet werden. Das ist auch von besonderer Wichtigkeit für die Biokompatibilität, da ein nicht unbeträchtlicher Teil der Ausgangsstoffe erst in diesem Schritt in das polymere Netzwerk eingebaut wird. Beim Lasersintern, das ja auch für die Implantatherstellung eingesetzt wird, stellen ablösbare Partikel ein großes Risiko dar.

Die Übertragung von additiven Fertigungsprozessen in weitere Bereiche der Medizintechnik stellt die Hersteller auch in Bezug auf biokompatible Materialien und geeignete Prozesse vor neue Herausforderungen und führt zu Lösungen, die dann auch in anderen Industrien Anwendung finden.

Time-to-Market bei Medizinprodukten: Herausforderungen und Potenziale des 3D-Drucks

Dr.-Ing. M. Schönberger, FRANK plastic AG, Waldachtal

Kurzfassung

In der Medizintechnik ist der Trend zu Einwegprodukten, vorwiegend aus Kunststoffen gefertigt, ungebrochen. Die bekannten Verarbeitungsverfahren für die Massenfertigung von Kunststoffbauteilen erlauben eine hochkomplexe, validierungsfähige und kostengünstige Herstellung von Medizinprodukten aus Kunststoff. Dagegen steht jedoch ein enormer Investitionsbedarf in die Produktionsmittel, wie z. B. Spritzgießwerkzeuge, die zudem nur zu einem gewissen Grad veränderbar sind. Insbesondere in der Medizintechnik bedeutet die Investition in Serienwerkzeuge ein nicht zu unterschätzendes finanzielles Risiko. Der Erfolg von Produktentwicklungen lässt sich in der Medizintechnik häufig erst mit seriennahen Bauteilen nachweisen, sei es mittels notwendiger Zulassungstestung oder einer klinischen Bewertung. Der Kunststoff-3D-Druck gewinnt seit Jahren in vielen Industriebereichen an Bedeutung, zunehmend auch in der Medizintechnik, v. a. im Bereich individualisierter Medizinprodukte. In diesem Beitrag wird der Aspekt des Time-to-Market bei Medizinprodukten in Hinblick auf mögliche Potenziale und bestehende Herausforderungen des 3D-Drucks beleuchtet.

Gliederung

1. Einleitung
2. 3D-Druck in der Medizintechnik
3. Herausforderungen bei der Produktentwicklung von Medizinprodukten
4. Potenziale und Herausforderung des 3D-Drucks in der Produktentwicklung von Medizinprodukten
5. Fazit
6. Literatur

1. Einleitung

Die Ausgaben steigen im Gesundheitswesen kontinuierlich. Dies ist vor allem auf alternde Bevölkerungen in vielen Industriestaaten, aber auch auf die Zunahme der Hightech-Medizin zurückzuführen. Um die Kostensteigerungen im Gesundheitssystem zumindest begrenzen zu können, herrscht ein zunehmender Druck auf die Kosten von Medizinprodukte. Gleichzeitig steigen die regulatorischen Anforderungen an Medizinprodukte. Dies ist zum einen in der erhöhten Wachsamkeit von benannten Stellen und zuständigen Behörden begründet und zum anderen in absehbare gesetzliche Verschärfungen, v. a. in Hinsicht auf die anstehende Gesetzesinitiative der europäischen Medizinprodukteverordnung. Anforderungen an die Verifizierung und Validierung von Medizinprodukten inklusive derer Fertigung werden im Einklang zunehmend steigen (Reinhardt 2012).

Um bei den veränderten Rahmenbedingungen am Markt mithalten zu können, stehen viele Medizinproduktehersteller vor der Aufgabe Kosteneinsparpotenziale zu identifizieren und zu nutzen. Die Hersteller sehen in der Reduktion von Produktentwicklungszeiten und somit -kosten eine Möglichkeit, um einen akzeptablen Return-on-Invest im Produktlebenszyklus zu erzielen. Gerade in der Medizintechnik stehen Produktentwickler vor der Herausforderung, dass abschließende, in der Regel aufwendige und erforderliche Produkttests an Nullserien getestet werden können, die in der Verarbeitung der anschließenden Serienfertigung im Wesentlichen entsprechen muss. Für Medizinprodukte aus Kunststoff, d. h. üblicherweise basierend auf spritzgegossenen und / oder extrudierten Bauteilen, sind seriennahe Prototypen mit einem enormen Investitionsaufwand in Betriebsmittel gleichzusetzen.

Der 3D-Druck bietet hier neue Ansätze, um Produktentwicklungszyklen zum einen zeitlich und finanziell zu optimieren. Der Begriff 3D-Druck ist zunehmend als übergreifende Begrifflichkeit für Rapid Prototyping, Additive Manufacturing und Co. etabliert, und wird als Begrifflichkeit für kunststoffbasierte Technologien verstanden. Der 3D-Druck ist durch verschiedene technologische Ansätze mit unzähligen Konzepten, Herstellern und Werkstoffen gekennzeichnet. Gängige Verfahren basieren entweder auf UV-aushärtenden Photopolymeren oder thermoplastischen Werkstoffen.

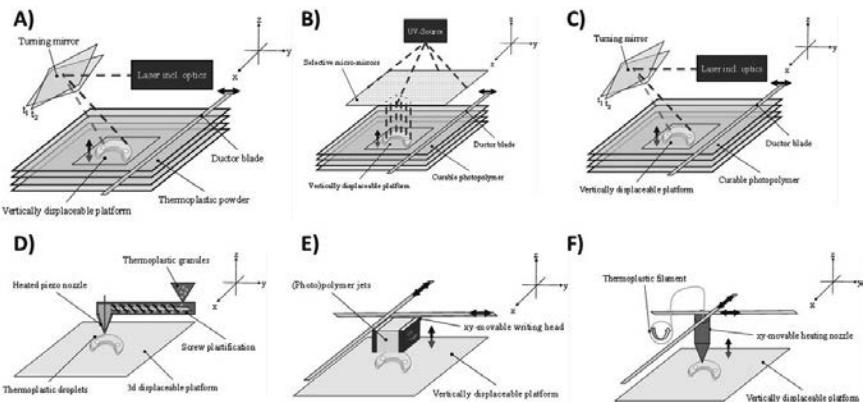


Bild 1: Übersicht über gängige 3D-Druck-Verfahren (Bild: Schönberger & Hoffstetter 2016):
 Selektives Lasersintern (A), DLP-Verfahren (B), Stereolithographie (C), Arburg Freeformer (D), Multi-Jet-Modeling (E), Fused Deposition Modeling (F)

In der Bild 1 ist eine schematische Übersicht wesentlicher Technologien dargestellt. In diesem Beitrag werden zunächst die Einsatzgebiete des 3D-Drucks als Verarbeitungsverfahren mit speziellen Potentialen in der Medizintechnik, v. a. im Bereich der individualisierten Medizinprodukte, betrachtet. Anschließend werden die Potentiale und Herausforderungen des 3D-Drucks in der Produktentwicklung von neuen Medizinprodukten bis zum Serienstart beleuchtet.

2. 3D-Druck als Produktionsverfahren in der Medizintechnik

Es ist allgemein bekannt, dass die Rentabilität und Nutzen des 3D-Druckes als Produktionsverfahren für Medizinprodukte sehr stark von den jeweiligen Randbedingungen, wie Losgröße, Materialverfügbarkeit mit den Themen wie Biokompatibilität und Sterilisation, Produktionskosten und Komplexität abhängig ist. Gerade in der sich schnell ändernden Welt der verfügbaren 3D-Druck-Technologien darf man den 3D-Druck als Produktionsverfahren nicht grundsätzlich ausschließen, wobei gerade im Bereich Einwegprodukte mit hohen Produktionszahlen sicherlich nicht der Fokus des 3D-Drucks als Serien-Produktionsverfahren liegt und liegen wird. Diese Aussage sollte man nicht auf alle Branchen übertragen. Schon heute gibt es Anwendungsfälle, wie z. B. 3D-Druck von Spielfiguren als Schüttgutware, in der die

Produktion mittels 3D-Druck-Verfahren effizienter als mit den herkömmlichen Ansätzen wie Spritzgießen mit entsprechenden Betriebsmitteln erfolgen kann.

In der Medizintechnik beschränkt sich der Einsatz von 3D-Druck als Produktionsverfahren zumeist auf individualisierte Anwendungen und / oder sehr geringe Stückzahlen. Es wird häufig fälschlicherweise angenommen, dass die Verwendung von 3D-Druck in der Medizintechnik ein relativ neues Verfahren ist. Bereits seit 1997 ist beispielsweise das mittels Stereolithographie gefertigte Invisalign Produkt in der sogenannten Aligner-Therapie von leichten Zahnfehlstellungen im Einsatz (Schönberger & Hoffstetter 2016). Eine geeignete Softwareumgebung und 3D-Druck ermöglicht die virtuelle Planung und patientenspezifische Fertigung ohne den in der Zahnmedizin häufigen Einsatz von händischer Arbeit, wie z. B. in Dentallaboren (siehe Bild 2). Gerade die Zahnmedizin kann neben dem Bereich der Otoplastiken (Beispiel in Bild 3) als führend in Bezug auf die Verwendung von individualisierten und 3D-gedruckten Medizinprodukten angesehen werden.

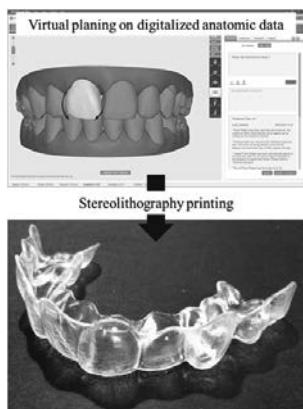


Bild 2: Aligner-Therapie zur Behandlung von leichten Zahnfehlstellungen mittels virtuellen geplanten und 3D-gedruckten Kunststoffschienen (Bild: Schönberger & Hoffstetter 2016)



Bild 3: Beispiel für 3D-gedruckte Otoplastiken (Bild: pro3dure GmbH)

Dies ist zum einen auf eine gewisse Innovationsfreudigkeit der dahinterstehenden medizinischen Fachdisziplinen und zum anderen auf den bisherig hohen Anteil an manuell hergestellten Medizinprodukten zurückzuführen. Die aufgeführten Anwendungsfälle sind beispielhaft dafür, dass 3D-gedruckte Medizinprodukte im Wettbewerb zu manuell hergestellten und gefrästen Einzelanpassungen steht. Das Dentallabor der Zukunft wird im Aussehen dem einem 3D-Druck Dienstleisters ähneln.

3D-gedruckte Kunststoffprodukte ermöglichen darüber hinaus neue, optimierte Behandlungsansätze. Patientenindividuelle Säge- (Bild 4) und Bohrschablonen (Bild 5) unterstützen behandelnde Chirurgen bei der Positionierung von Schnitten und Implantatverankerungen. Dafür werden basierend auf radiologischen Patientendaten die ideale Position virtuell geplant und patientenindividuelle Schablonen gedruckt. Während der Operation werden diese mittels geeigneter Merkmale am Patienten positioniert. Dieser technologische Ansatz setzt sich zunehmend als Alternative zur zeitlich äußerst aufwendigen navigierten orthopädischen Chirurgie durch.

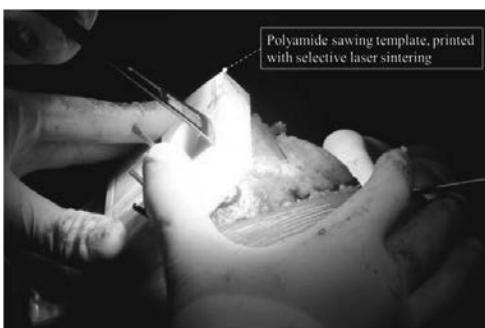


Bild 4: Patientenindividuelle Polyamid-Sägeschablonen zur optimierten Implantat-Positionierung (Bild: Aesculap AG aus Schönberger & Hoffstetter 2016)

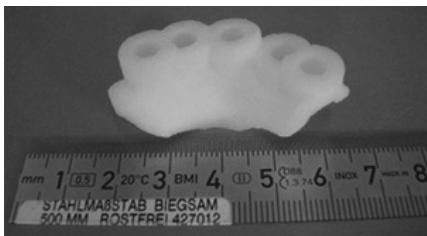


Bild 5: 3D-gedruckte Bohrschablonen (Bild: Polzin & Seitz 2012)

Die ausgewählten Beispiele sollen einen Überblick über die bereits verfügbaren Medizinprodukte mittels 3D-Druck geben. Es gibt zahlreiche weitere Ideen und Lösungen. Allen Ansätzen ist gemeinsam, dass es noch große offene regulatorische Fragestellungen gibt in Bezug auf Prozessvalidierungen, Produktverifizierung und -validierung, aber auch in Haftungsfragen. Die US-amerikanische Food and Drug Administration machte 2014 bekannt, dass sie zukünftig diese Themen genauer unter die Lupe nehmen werde (Food and Drug Administration 2014).

3. Herausforderungen bei der Produktentwicklung von Medizinprodukten

Der Produktentwicklung ist in der Medizintechnik durch regulatorische Anforderungen geprägt. In den Hauptmärkten der Medizintechnikbranche (USA, EU, Japan, zunehmend China und Brasilien) werden bereits in der Produktentwicklungsphase spezifische Erfordernisse hinsichtlich Verifizier- und Validierbarkeit der gesetzten Entwicklungsziele erwartet. Die gesetzlichen Grundlagen und daraus abgeleitete Vorgehensweisen unterscheiden sich in der lokalen Ausführung. Im Kern verfolgen die Ansätze immer das gleiche Ziel: überprüfbare Entwicklungsabläufe und -ergebnisse, die mindestens dem Stand der Technik abbilden oder einen messbaren Mehrwert für die Behandlung von Patienten darstellen.

Der Zeitraum von einer Produktidee bis zum Lebensende eines produzierten Produktes wird als Produktlebenszyklus bezeichnet. In Bild 6 ist der theoretische Zusammenhang zwischen Produktentwicklungskosten, Umsatz und Gewinn/Verlust-entwicklung schematisch dargestellt. Allgemein bekannt ist, dass in der Produktentwicklung die Kosten mit der Konkretisierung von Projekten stark zunimmt.

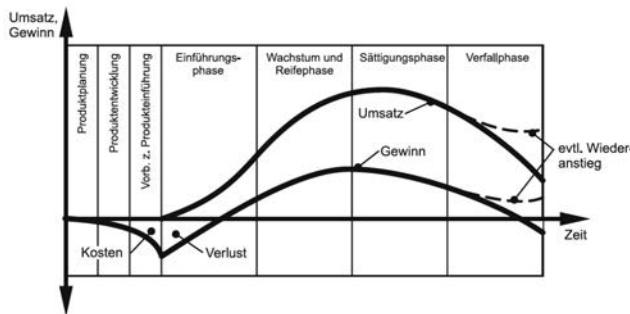


Bild 6: Der Produktlebenszyklus: beispielhafte Kosten-/Umsatzkurve einer Produktneuheit von der Produktplanung bis zu dessen Produktionsende (Bild: Kramer 1986)

Dies ist primär auf Investitionskosten für Betriebsmittel, Testaufwände, etc. zurückzuführen. In der Medizintechnik ist der exponentielle Anstieg der Produktentwicklungskosten besonders ausgeprägt. Nach Abschluss der Produktplanung und primären Produktentwicklung sind abhängig von der Klassifizierung des Medizinproduktes und dem Stand der Technik umfangreiche Validierungs-, Verifizierungsmaßnahmen und klinische Bewertungen durchzuführen. Dies bedeutet für eine Produktentwicklung ein nicht unerhebliches finanzielles Risiko. Die angesprochenen Testungen und Bewertungen für Konformitätsbewertungs-verfahren und / oder Zulassungsverfahren müssen an Produkten durchgeführt werden, die unter Serienbedingungen produziert worden sind. Gerade im Bereich der Medizinprodukte aus Kunststoffen bedeutet dies, dass eine Investition in seriennahe Betriebsmittel notwendig ist, um seriennahe Bauteile produzieren zu können, mit dem Risiko in Testprozeduren und klinischen Bewertungen zu versagen. Im Gegensatz zu spanenden oder aufbauenden Verfahren, wie z. B. der 3D-Druck, ist es bei urformenden Verfahren eine entsprechende Formgebung unabdingbar. Urformende Kunststoffverfahren stellen in der Medizintechnik das Maß der Dinge in vielen Fällen, vor allem mit hohen Stückzahlen, dar und wird es zukünftig auch bleiben. Das Investitionsrisiko durch Betriebsmittel führt bei spritzgegossenen und / oder extrudierten Bau teilen dazu, dass zum einen möglichst auf bekannte Werkstoffe und wenn möglich auf verfügbare Standardbauteile zurückgegriffen wird.

Der gesamte Produktentwicklungsprozess in der Medizintechnik ist davon geprägt zum Abschluss der Entwicklung mit einer möglichst hohen Wahrscheinlichkeit ein produzierfähiges, aber auch den Anforderungen entsprechendes Produkt auf den Markt bringen zu können. Dabei stellen gerade die Anforderungen an Biokompatibilität, Sterilisation und Alterungsver-

halten (Stichwort: Shelf-Life) ein Hindernis für neue, innovative Produktansätze dar, da Entwicklungsteams die Erfahrungswerte fehlen. Sichtbar wird dieser Effekt darin, dass erfolgreich am Markt eingeführte Medizinprodukte im Vergleich zu anderen Branchen durchschnittlich relativ lange Produktlebenszyklen unterliegen und das in der Regel auf bekannte Produktionsverfahren, Werkstoffe und auch mechanische Ansätze (z. B. häufig Verrastungen anstatt Klebeverbindungen) gesetzt wird.

Gerade zur Erhöhung der Innovationskraft bzw. zur Ausnutzung bestehender Innovationspotentiale bietet der 3D-Druck, richtig und ohne übertriebene / falsche Erwartungen eingesetzt, in der Produktentwicklungsphase von neuartigen Kunststoffmedizinprodukten eine nicht zu unterschätzende Möglichkeit Produktentwicklungskosten, -risiken und Innovation im Einklang zu bekommen.

4. Potentiale und Herausforderung des 3D-Drucks in der Produktentwicklung von Medizinprodukten

Herausforderungen und Potentiale des 3D-Drucks im Umfeld von Medizinprodukten kann aus vielen Sichtweisen bewertet werden, z. B. aus der Sicht eines möglichen Produktionsmittels (wie in Kapitel 2 kurz dargestellt), oder aus der Sicht der Produktentwicklung von Kunststoffbauteilen. Gerade im Einweg-Bereich werden dort die Standardkunststoffverfahren aufgrund der üblichen Stückzahlen und verfügbaren Werkstoffe das Maß der Dinge bleiben. Trotzdem bieten die verfügbaren 3D-Druck-Technologien Ansätze um gerade bei der Produktentwicklung dieser Medizinprodukte Entwicklungs- und Kostenrisiken zu senken bzw. die Dauer von der Produktidee bis zur Serienfreigabe zu verkürzen: time-to-market!

Zum heutigen Zeitpunkt ist es nicht möglich mit 3D-gedruckten Kunststoffbauteilen eine Marktzulassung (Verifizierung und Validierung hinsichtlich der gesetzten Anforderungen, wie z. B. Biokompatibilität, Sterilisationsverträglichkeit) von Medizinprodukten durchzuführen, die in der Serie mit urformenden Verfahren hergestellt werden sollen. Es bestehen keine von benannten Stellen akzeptierten Ansätze, um Untersuchungsergebnisse von 3D-gedruckten Kunststoffbauteilen auf urformende Verfahren im Rahmen einer gap-Analyse zu übertragen. Daher bieten 3D-gedruckte Kunststoffbauteile bisher keine time-to-Market Vorteile im Kontext von Produktzulassungsverfahren.

Somit sind im Rahmen der Produktentwicklung folgende Einsatzmöglichkeiten von 3D-Druck-Technologien denkbar:

- 3D-gedruckte Funktions- und Designprototypen,
- 3D-gedruckte Werkzeugeinsätze für ur- und umformende Verfahren, einer Spezialform des sogenannten Rapid Toolings.

3D-gedruckte Funktions- und Designprototypen

Mechanische, funktionelle und ergonomische Anforderungen nehmen an Kunststoff-Einwegprodukte kontinuierlich zu. Dies ist zum einen auf den gängigen Wunsch an Produktverbesserungen, aber auch steigende Zulassungsanforderungen zurückzuführen. Mit der Standard-Forderung, dass neue Produkte mindestens dem Stand der Technik entsprechen müssen, sorgt dies für einen kontinuierlichen Druck neue Produktideen zu entwickeln. Dabei ist es unabdingbar diese an realistischen Modellen nicht nur virtuell zu testen. 3D-gedruckte Designprototypen können bereits als Standard angesehen werden. Mit zunehmenden Verfügbarkeit an 3D-Druck-Werkstoffen nimmt auch die abdeckbaren haptischen und mechanischen Eigenschaften zu. Neben Ergonomie und Design sind gerade mechanische Eigenschaften in der Regel essentiell. Wer sich mit FEM-Simulationen von Kunststoff-Bauteilen beschäftigt hat, kennt dessen Limitationen. 3D-gedruckte Bauteile können hier eine Abhilfe darstellen, wenn man auf geeignete Referenzmodelle achtet. Eine direkte Übertragbarkeit mechanischer Versagensfälle von 3D-gedruckten Prototypen auf spritzgegossene Bauteile ist wegen unterschiedlicher Werkstoffeigenschaften, aber auch Verarbeitungsbedingungen nicht zielführend. Auf Basis geeigneter Vergleichswerte, z. B. Spannungs-Dehnungs-Diagramme, ist es möglich 3D-gedruckte worst-case Referenzmodelle aufzubauen. Dabei muss das 3D-gedruckte Modell so gewählt werden, dass ein spritzgegossenes oder extrudiertes Vergleichsbauteil mit einem bestimmten Material sicherlich bessere mechanische Kennwerte erreicht. 3D-gedruckte Referenzmodelle können dabei mit FEM-Simulationen verknüpft werden und somit Ergebnisse verifiziert werden. Dies stärkt das Vertrauen in die mechanischen Eigenschaften während der Produktentwicklung und senkt das Risiko von Fehlentwicklungen. Zu beachten ist, dass abhängig vom gewählten 3D-Druck-Verfahren und Material es zu Einschränkungen bei der Bauteilkonstruktion kommen kann. 3D-Druck-Technologien unterliegen dimensionalen Randbedingungen und Effekten wie Schwindung und Verzug. Diese Mechanik- und Konstruktionsübertragung bedarf spezifische Erfahrung, führt aber bei korrekter Anwendung zu erheblichen Zeitvorteilen in der Produktentwicklung,

gerade wenn auf spritzgegossene Funktionsprototypen vor der Zulassungsphase verzichtet werden kann.

Ein häufig unterschätzter Vorteil von 3D-gedruckten Design-Prototypen während der Produktentwicklungsphase ist die Möglichkeit von Anwenderbefragungen. Das medizinische Fachpersonal ist der zukünftige Kunde von neuen Medizinprodukten und kann eine hilfreiche Rolle in der Produktentwicklung spielen. Hier ist es jedoch eine Herausforderung mit einem 3D-gedruckten Bauteil die gewünschte Optik, Haptik und Funktionalität zu transportieren. Dabei ist es häufig essentiell, dass Kunststoffgerechte Konstruktionen auf das gewählte 3D-Druckverfahren angepasst werden. 3D-gedruckte Bauteile können bei einer Anwendererfahrung leicht zu falsch-negativen Ergebnissen führen.

Rapid Tooling

Der Begriff Rapid Tooling ist in der Kunststofftechnik bereits seit Jahren weit verbreitet. Üblicherweise werden dabei Metall-Werkzeuge mit Wechselsystemen verwendet. Abhängig von der Stückzahl, Präzision und Komplexität der zu fertigenden Bauteile wird mit Stahl- oder Aluminiumeinsätzen gearbeitet. Der entscheidende Vorteil des Rapid Toolings ist, dass Bauteile im Serienwerkstoff mit dem späteren Serienverarbeitungsverfahren hergestellt werden können. Dies ist beispielsweise bei Funktionstests, wo es auf eine exakte Abstimmung der Materialpaarungen, notwendig. Je nach Reifegrad des Rapid Toolings können diese Werkzeuge für eine Nullserie für Produktzulassungsverfahren eingesetzt werden.

Der Kunststoff-3D-Druck kommt hier mittels gedruckten Werkzeugeinsätze in das Spiel. Hierbei handelt es sich im Gegensatz zu aus Metall lasergesinterten Werkzeugeinsätzen um kunststoffbasierte Systeme, die für Kleinstserien aus Originalmaterialien verwendet werden können. In der Bild 7 ist ein entsprechendes Konzept dargestellt. Die Kunststoff-Einsätze verfügen dabei üblicherweise über kein eigenes Kühlsystem. Kunststoffe weisen im Vergleich zu Metallen eine deutlich schlechtere Wärmeleitfähigkeit auf. Dieser Effekt wird dabei zu Nutze gemacht, da es beim Einspritzen von Kunststoffschmelzen zu einem deutlich langsameren Temperaturanstieg im Werkzeugeinsatz kommt.



Bild 7: Rapid-Tooling-Konzept mit 3D-gedruckten Werkzeugeinsätzen zur Erstellung von Nullserien Bauteilen aus sogenannten Originalwerkstoffen (Bild: HASCO Hasenclever GmbH + Co KG)

Dies ist häufig nicht das Problem, da 3D-gedruckte Kunststoffwerkzeugeinsätze sowieso eine limitierte Lebensdauer von wenigen Zyklen haben. Dies ist auf die mechanischen Festigkeiten und thermische Beständigkeit zurückzuführen. Die niedrigeren mechanischen Festigkeiten und Einschränkungen in der Oberflächengüte sind der primäre beschränkende Faktor hinsichtlich verarbeitbarer Geometrien in 3D-gedruckten Werkzeugeinsätzen. Lange- und dünne Kernzüge stellen beispielsweise eine Herausforderung dar. Das Potential dieses Ansatzes ist v. a. die Schnelligkeit bis zum Erhalt von Bauteilen aus Originalmaterial.

Neuartige Medizinprodukteverpackung: Beispiel mit time-to-market Vorteil durch 3D-gedruckte Funktionsprototypen

Anhand von zwei ausgewählten Beispielen werden die Potentiale und Herausforderungen des Kunststoff-3D-Drucks in der Produktentwicklung von Medizinprodukten zur Produktionszeitoptimierung betrachtet.

Das erste Beispiel ist in Bild 8 abgebildet. Dabei handelt es sich um ein neuartiges Verrastungsprinzip für eine Medizinproduktverpackung, die dadurch gekennzeichnet ist, dass sie Kraftspitzen im Stoßfall von über 3 kN verkraften muss. Darüber hinaus werden hohe Ansprüche hinsichtlich Gamma-Sterilisationsbeständigkeit (2x 50 kGy), Partikelbildung und Shelf-Life gestellt. Gamma-Sterilisationsbeständigkeit, Partikelbildung und Shelf-Life sind werkstoffabhängige Faktoren. 3D-gedruckte Prototypen aus nicht Originalmaterialien sind dabei nicht hilfreich. Für eine Null-Serie ist aber aufgrund der relativ geringen Werkzeug-

komplexität Rapid Tooling möglich, um anschließend Alterungsstudien durchzuführen. Das Design der Verrastung ist maßgeblich für das mechanische Verhalten während einer Stoßbelastung. Die Verrastungselemente sind in ein weiches Umgebungselement eingebettet. Hier ist es möglich mit einem geeigneten 3D-gedruckten Mechanik-Referenzmodell zu arbeiten, um die optimale Verrastung herauszuarbeiten und FEM-Simulationen zu verifizieren. Dafür ist es notwendig, dass die mechanischen Kennwerte des 3D-gedruckten Prototyps ermittelt werden. Die Ergebnisse der Stoßbelastung der jeweiligen Designstufe werden mit dem FEM-Ergebnissen verglichen und überprüft. Im dargestellten Beispiel wurde mit Eingriffswinkeln, Kontaktflächen und Lagerung gearbeitet, um ein optimales, aber später auch spritzgießbares Ergebnis zu finden. Aufgrund der obig genannten Anforderungen unterliegt das Projekt einem hohen Entwicklungsrisko. In diesem Falle konnte durch ein geeignetes 3D-gedrucktes mechanisches Referenzmodell genügend Vertrauen in das spritzgießgerechte Design erarbeitet werden, dass die mechanische Auslegung des Designs ohne spritzgegossene Werkzeuge abgeschlossen werden konnte, was zu erheblichen zeitlichen Verzögerungen des Projektes geführt hätte. Eine Werkstoffvorauswahl wurde auf Basis von Prüfkörpern und Alterungsversuchen durchgeführt.

Medizinproduktverpackung

- Neuartiges Verrastungsprinzip
- Stoß- und Transportschutz
- Ungünstigster Stoß mit Kraftspitze > 3 kN
- Gamma-Sterilisation (2x 50 kGy)
- Keine Partikelbildung
- Shelf-Life 10 Jahre

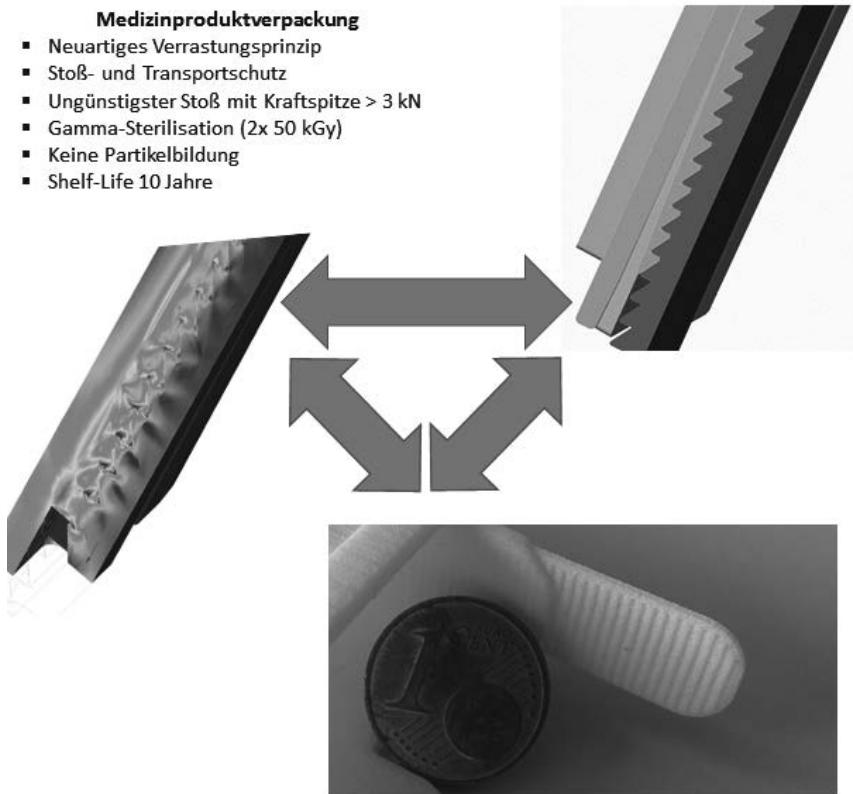


Bild 8: Neuartige Medizinprodukteverpackung, die mittels einem 3D-gedruckten mechanischen Referenzmodell in Kombination mit einer FEM-Simulation erfolgreich getestet werden konnte (Bild: FRANK plastic AG).

Hochdruck-Hahnenbank: Beispiel für Limitationen von 3D-gedruckten Funktionsprototypen

Eine Hochdruck-Hahnenbank wird in der Medizin beispielsweise in der Angiographie eingesetzt. Das Anforderungsprofil ist dementsprechend hoch. Es werden eine Dichtigkeit bei über 70 bar Belastung und gleichzeitig ein relativ niedriges Losbrech-Moment von unter 15 Ncm gefordert. Darüber hinaus gelten die üblichen Anforderungen hinsichtlich Biokompatibilität, Medikamentenverträglichkeit, usw.

In der Bild 9 ist eine Beispiel-Hahnenbank aufgeführt, die aus einem 2-Komponenten Küken (blau) besteht. Dieses Produkt zeichnet sich dadurch aus, dass nicht mechanische Festigkeiten oder Designbewertungen der limitierende Faktor in der Produktentwicklung ist. In diesem Falle ist die Materialpaarung, Oberflächengüte und die Abstimmung von Toleranzfeldern entscheidend. 3D-gedruckte Bauteile sind dabei ungeeignet, da die finale Abstimmung direkt in geeigneten Spritzgießwerkzeugen durchgeführt werden muss. In diesem Beispiel ist ein weiterer limitierender Faktor, dass es sich um ein 2-Komponenten Küken handelt, mit einer Hart- und einer Weichkomponente. Hier sind entsprechende Limitationen bei den verfügbaren 3D-Druckverfahren (noch) vorhanden. 3D-gedruckte Werkzeugeinsätze sind für dieses Produkt zur finalen Abstimmung ebenfalls nicht geeignet. Die dafür notwendigen Kernstifte würden die Belastung während der Einspritz- und Nachdruckphase nicht standhalten. Schließlich bleibt hier nur der Weg über geeignete Stahlwerkzeuge, ggf. Aluminiumwerkzeuge übrig.



Bild 9: CAD-Bild einer Hochdruck-Hahnenbank für arterielle Anwendungen
(Bild: FRANK plastic AG)

5. Fazit

3D-Druck kann, gezielt eingesetzt, den Produktentwicklungsprozess von Kunststoffprodukten für die Medizintechnik beschleunigen. Dafür ist jedoch eine kritische Betrachtung verfügbarer Technologien, deren Nutzen hinsichtlich Zeit- und Kosten, und die Übertragbarkeit auf das Endprodukt durchzuführen. Der 3D-Druck spielt seine Stärken aus, wenn es um Design- und einfache Funktionsbewertungen geht. Der Druck von entsprechenden Prototypen ist innerhalb von wenigen Stunden möglich. Für entsprechende Prototypen-Spritzgießbauteile sind 3-4 Wochen Wartezeit keine Seltenheit. Darüber hinaus bedeuten Prototypen-

Spritzgießwerkzeuge unabhängig von der Größe der Kleinstserie bereits eine Investition von üblicherweise im 4 bis 5-stelligen Bereich, natürlich abhängig von der Komplexität des Bauteils. Hier kann der 3D-Druck helfen, den Zeit- und Kostenaufwand zu senken und gleichzeitig das nötige Vertrauen in die Produktentwicklung zu erarbeiten ohne unnötige Risiken einzugehen. Sobald Materialfragestellungen oder komplexe Funktionalitäten getestet werden müssen, kommen 3D-gedruckte Prototypen häufig an ihre Grenzen. Es ist Aufgabe erfahrener Produktentwicklungsabteilungen abschätzen zu können, ob 3D-gedruckte Prototypen oder Nullserien-Prototypen notwendig sind. Nicht zu unterschätzen ist dabei das Knowhow von erfahrenen Kunststoff-Konstrukteuren, die häufig bei einer rechtzeitigen Konsultation unnötige Prototypenschleifen und Zeitverzögerungen verhindern können. Der Einsatz von 3D-Druckverfahren in der Produktentwicklung von Medizinprodukten wird umso spannender, wenn geeignete Ansätze zur Übertragung von Versuchsergebnissen entwickelt worden sind. Spannende Fragestellungen sind hier z. B. die Vergleichbarkeit von FDM-Verfahren und Spritzguss hinsichtlich der Verarbeitungsschädigung und deren Einfluss auf die Biokompatibilität. Für thermoplastische Kunststoffprodukte wird es zukünftig, gerade in Hinblick auf neue Technologien wie der Arburg Freeformer oder FDM-Optimierungen, spannend, welche geeigneten Übertragungsmodelle vom 3D-gedruckten Bauteil zum spritzgegossenen oder extrudierten Serienbauteil möglich werden. Dahinter verbirgt sich ein enormes Kosten- und Zeiteinsparpotential, verbunden mit dem Wunsch nach schnelleren Produktentwicklungszeiten. Das Ziel muss sein, dass man im Rahmen der Produktzulassung von Medizinprodukten zunehmend 3D-gedruckte Bauteile verwenden kann, um den notwendigen Investitionsbedarf bis zur Produktzulassung deutlich zu reduzieren. Dafür bedarf es zum einen die angesprochenen Übertragungsmodelle, aber auch eine Bereitschaft der Zulassungsbehörden und / oder benannten Stelle neue innovative Wege zu akzeptieren. Für die kunststoffbasierte Medizintechnik würde dies ein enormer Innovationsschub durch drastisch reduzierte Risiken und daraus resultierende verkürzte Entwicklungsdauern aufgrund von verringerten Iterationsschleifen bedeuten.

6. Literatur

Food and Drug Administration, Additive Manufacturing of Medical Devices: An Interactive Discussion on the Technical Considerations of 3-D Printing. Federal Register, (5), 2014

Kramer, F., Innovative Produktpolitik, Strategie – Planung – Entwicklung – Einführung. Springer, 1986

Polzin, C., Seitz, H., 3D-Druck von Kunststoff-Medizinprodukten. RTejournal - Forum für Rapid Technologie, (9), 2012

Reinhardt, P., Medizinprodukte-Richtlinie - Unternehmen befürchten Verschärfung der Medizinprodukte-Richtlinie. DeviceMed, (8), 2012

Schönberger, M., Hoffstetter, M., Emerging Trends in Medical Plastic Engineering and Manufacturing. William Andrew, 2016

Usability 3.0 – Patientensicherheit und Wettbewerbsvorteil

Dipl.-Ing **T. Gruchmann**, Use-Lab GmbH, Steinfurt

Kurzfassung

Patientensicherheit und Wettbewerbsvorteil - Ein ethischer Grundgedanke und das Streben nach wirtschaftlichem Erfolg. Wie passt das zusammen?

Das Thema, das beides verbindet, lautet Usability. Usability oder auch Gebrauchstauglichkeit bedeutet die Anpassung von Produkten an die körperliche und geistige Leistungsfähigkeit eines Menschen. Die damit verfolgte einfache und sichere Anwendung technischer Produkte ist gerade im Zeitalter der Industrie 4.0 mit stetig steigendem Anspruch an Technisierung, Miniaturisierung und Prozessdenken auf der einen Seite und dem wachsenden physischen und psychischen Druck auf den einzelnen Arbeitnehmer auf der anderen Seite ein sehr wesentliches Themengebiet. Wichtig ist der Gebrauchstauglichkeitsaspekt in fast allen Industrie- und Dienstleistungsbereichen, insbesondere aber in der Medizintechnik.

Wo in den meisten Fällen wirtschaftlicher Profit im Vordergrund der Optimierung steht, muss im medizintechnischen Bereich immer auch das Thema Patientensicherheit mit berücksichtigt werden. Ein hochmodernes und technisch perfektes Medizinprodukt mag alle Anforderungen des technischen Lastenheftes erfüllen, wenn es sich allerdings nicht intuitiv anwenden lässt, kann dies zu Gefährdungssituationen führen, die dem Patienten, dem Anwender oder Dritten Schaden zufügen können. In solchen Fällen spricht man häufig von Zwischenfällen oder unerwünschten Ereignissen.

Um Zwischenfälle, die auf Anwendungsfehlern beruhen, möglichst auszuschließen bzw. deren Auswirkungen vertretbar zu halten, fordert der internationale Standard IEC 62366 einen gebrauchstauglichkeitsorientierten Entwicklungsprozess. Ziel des Prozesses ist die sichere Anwendung von Medizinprodukten.

1. Patientensicherheit

Das Thema Patientensicherheit gewinnt in der Medizintechnik zunehmend an Bedeutung. Patientensicherheit wird sehr häufig verbunden mit dem Thema Ärztefehler. Fragt man sich, wie solche Ärztefehler entstehen, so findet man viele Antworten. Meistens spricht man allgemein von menschlichem Versagen oder Benutzerfehlern. In vielen Fällen ist es allerdings kein **Benutzerfehler** (User-Error), sondern ein **Benutzungsfehler** (Use-Error).

Ein Benutzungsfehler ist definiert als Handlung oder Unterlassung einer Handlung, die eine andere Reaktion des Medizinprodukts bewirkt, als vom Hersteller vorgesehen oder vom Benutzer erwartet.

Kommt es durch menschliches Versagen oder einen Benutzungsfehler zu einem Zwischenfall, so ist häufig der Patient der Leidtragende.

Forscher des Institute of Medicine (IOM) in den USA haben bereits im Jahre 1999 eine Studie mit dem Titel „To Err is Human“ [1] veröffentlicht, die von jährlich 44.000 – 98.000 Todesfällen durch Fehler in der Medizin spricht.

Der AOK Krankenhausreport 2014 [2] spricht von über 18.000 Todesfällen aufgrund von vermeidbaren, unerwünschten Ereignissen bezogen auf 18,8 Millionen Behandlungsfälle in Deutschland im Jahre 2011. Das bedeutet, dass statistisch jede 1.000ste Behandlung tödlich endet. Im Vergleich dazu besagen Statistiken, dass pro Jahr in Deutschland 4.000 Menschen bei Autounfällen ums Leben kommen. Weltweit sterben 500 Menschen im Jahr bei Flugzeugabstürzen, was direkt in die Schlagzeilen kommt und lange in den Medien nachhält. Die im oben erwähnten Krankenhausreport genannten 18.800 Patienten, die aufgrund eines vermeidbaren, unerwünschten Ereignisses, pro Jahr sterben, entsprechen umgerechnet knapp 35 Airbus A380-800 Abstürzen mit über 500 Passagieren an Bord. In den Medien findet man darüber jedoch nur selten etwas.

US Senator und Präsidentschaftskandidat Bernie Sanders sprach in seiner Rede im Juni 2015 von über 440.000 Todesfällen pro Jahr aufgrund von vermeidbaren Zwischenfällen in der Medizin und beruft sich dabei auf eine Veröffentlichung im Journal of Patient Safety [3,4]. Damit gehören Zwischenfälle in der Medizin zur dritthäufigsten Todesursache in den USA nach Herzkrankungen und Krebs.

Die Tatsache, dass jeder von uns, jederzeit und unerwartet, zu dieser Patientengruppe gehören könnte, lässt das Thema Patientensicherheit zu einem Thema von enormer Wichtigkeit und wachsendem Interesse werden.

2. Ursachen für Zwischenfälle bei der Anwendung von Medizinprodukten

Eine der wesentlichen Ursachen für das Auftreten von Zwischenfällen ist der Faktor Stress. Stress wird vielfach hervorgerufen durch eine übermäßige psychische und physische Belastung eines Menschen. Gerade in der Medizin spielt Stress eine große Rolle. Hervorgerufen durch den steigenden Druck aufgrund von Fallpauschalen, Budgetkürzung, dem Mangel an qualifizierten Fachpersonal sowie dem zunehmenden Wettbewerbsdruck unter den Krankenhausträgern führt die Überlastung des Anwenders häufig zu einer fehlerhaften Benutzung eines Medizingerätes und somit zu einem unerwünschten Ereignis oder einem Zwischenfall.

Unzulänglichkeiten im Design eines Medizinproduktes können diesen Effekt noch überproportional verstärken, wenn sich die Erwartungen eines Anwenders nicht in der Benutzungsphilosophie des Produktes wiederfinden.

Neben einer einfachen und übersichtlichen Gestaltung der Benutzerschnittstelle sind eine gute Benutzerführung sowie eine kontinuierliche Statusinformation von wesentlicher Bedeutung. Dem Anwender sollte eine klare visuelle, auditive oder taktile Rückmeldung über den Bedienvorgang bzw. den Betriebszustand gegeben werden, nicht zuletzt, um im Fehlerfall unmittelbar reagieren zu können.

Leider ist das in der Realität nicht immer der Fall. Die Internationalisierung von Benutzerschnittstellen geht zur Vermeidung von länderspezifischem Labeling häufig mit der Verwendung von Symbolen, Kodierungen und Abkürzungen einher. Das Problem dabei ist allerdings, dass die verwendeten Symbole, Kodierungen oder Abkürzungen nicht immer eindeutig sind und somit zu Anwendungsfehlern führen können. Gerade beim Thema Internationalisierung sind weitere Aspekte zu berücksichtigen. Zu nennen sind da insbesondere die kulturreisspezifischen Unterschiede, die nicht nur in der Qualifikation der Anwender und den Prozessen zu finden sind, sondern schlicht und ergreifend auch in der Bedeutung von Farben. Rot ist nicht in jedem Kulturreis assoziiert mit einer Warnung. Einen weiteren Mangel stellt häufig die Übersetzung von Begleitpapieren oder grafischen Benutzerschnittstellen dar. Werden in einer Gebrauchsanleitung oder einem Software-Menü als Ergebnis mangelhafter Übersetzung unbekannte Begrifflichkeiten verwendet, kann dies häufig auch zu Verwirrung führen oder gar zu falschen Assoziationen bei der Anwendung eines Medizinproduktes.

In vielen Fällen führen diese oder auch andere Fehlerquellen im Design eines Medizinproduktes zu irreversiblen Schädigung eines oder mehrerer Patienten, teilweise mit Todesfolge.

3. Normative Anforderungen zur Steigerung der Patientensicherheit

Viele Kliniken haben in den letzten Jahren innerklinische oder auch übergreifende Meldesysteme für Zwischenfälle etabliert, die den Zwischenfall und die vermutliche Ursache für den Zwischenfall beschreiben. Diese Datenbanken, auch unter dem Begriff CIRS (Critical Incident Reporting System) bekannt, sind, zum Teil eingeschränkt, anderen Anwendern zugänglich, so dass diese aus den Fehlern bzw. Problemen lernen können bzw. der Hersteller die Möglichkeit hat, Ursachen für bestehende Probleme zu erkennen und Gegenmaßnahmen einzuführen. Im Flugwesen wird dieses Prinzip schon erfolgreich über Jahrzehnte angewendet.

Eine weitere Maßnahme zur Erhöhung der Patientensicherheit ist die Forderung nach einer einfachen, intuitiven und vor allem sicheren Benutzerschnittstelle bei Medizinprodukten. Mögliche Zwischenfälle durch eine Fehlkommunikation zwischen Mensch und Maschine sollen dadurch, auch in Stresssituationen, vermieden werden. Diese Forderung ist bereits seit langem gesetzlich verankert. Die europäische Medizinprodukterichtlinie (MDD 93/42 EWG) mit der Ergänzung aus 2007 (2007/47EG) fordert in den Grundlegenden Anforderungen die Berücksichtigung von ergonomischen Grundprinzipien zur Gewährleistung der Patientensicherheit. Umgesetzt wird dies national über das Medizinproduktegesetz. Einen entsprechenden Prozess, wie das Thema Gebrauchstauglichkeit bei der Entwicklung von Medizinprodukten berücksichtigt werden kann, beschreibt die IEC 62366-1:2015 [5] „Medical devices - Part 1: Application of usability engineering to medical devices“.

Historisch gesehen stellt die aktuelle Norm die dritte Generation eines Usability Prozessstandards dar. Bereits im Jahr 2004 erschien erstmals ein Standard, der einen gebrauchstauglichkeitsorientierten Entwicklungsprozess, seinerzeit ausschließlich für elektrische Medizinprodukte, unter der Bezeichnung IEC 60601-1-6 forderte. Die IEC 62366:2007 erweiterte die Anforderung dann im Jahr 2007 auf jegliche Art von Medizinprodukten, d.h. elektrische und nicht-elektrische Medizinprodukte.

Die IEC 62366-1:2015 legt Forderungen an einen vom Hersteller durchzuführenden Prozess zur Analyse, Spezifikation, Entwicklung, sowie der Evaluierung der Gebrauchstauglichkeit fest, soweit sich diese auf die Sicherheit von Medizinprodukten auswirkt. Einer der Grundsätze dieser Norm ist es, Anwender und ihre Anforderungen an ein Produkt frühzeitig in den Entwicklungsprozess einzubinden. Wird der Prozess effektiv umgesetzt, so dürfen am Ende des Entwicklungsprozesses keine unvertretbaren Restrisiken in Bezug auf die Anwendung des Medizinproduktes mehr vorhanden sein.

Bei erfolgreicher Umsetzung des Prozesses können über den Sicherheitsaspekt hinaus auch die Anforderungskonformität und Anwenderfreundlichkeit und damit auch die Wettbewerbsfähigkeit des Medizinproduktes erhöht werden.

4. Anforderungskonformität und Anwenderfreundlichkeit als Wettbewerbsvorteil

Neben der Erfüllung der gesetzlichen Anforderungen in Bezug auf die Risikominimierung und die Gestaltung eines sicheren Medizinproduktes kann mit einem geringen Mehraufwand zudem ein Wettbewerbsvorteil generiert werden. Gesetzlich bzw. normativ gefordert ist ausschließlich die Erfüllung des Sicherheitsaspektes. Investiert ein Hersteller jedoch etwas mehr Zeit und „lebt“ den gebrauchstauglichkeitsorientierten Entwicklungsprozess gewissenhaft, so kann er dadurch am Ende des Tages nicht nur Zeit und Geld sparen, sondern auch von einer erhöhten Marktakzeptanz profitieren.

Die nachfolgend beschriebenen Prozessschritte kann der Hersteller entweder selbst übernehmen oder durch externe Dritte durchführen lassen.

Wichtig ist zunächst, dass der Hersteller genaue Kenntnis über die Marktanforderungen bzw. die Anforderungen und Wünsche der unterschiedlichen Anwendergruppen erlangt. Diese Anforderungen müssen vor dem Start der Produktentwicklung erhoben werden. Kontext- oder Prozessanalysen können dazu dienen, nicht nur die unterschiedlichen Einsatzbereiche, sondern auch die potentiellen Anwendergruppen zu ermitteln. Im Rahmen dieser Phase kommen häufig ebenfalls Probleme bei der täglichen Anwendung vergleichbarer Produkte zu Tage, aus denen sich sehr schnell Anforderungen für die neue Benutzerschnittstelle ableiten lassen. Ziel ist es im Optimalfall alle offenkundigen bzw. absehbaren Schwachstellen zu eliminieren und positive Eigenschaften in der Benutzerschnittstelle zu fördern.

Nach der Analyse und Kategorisierung der Anforderungen an das neue Produkt startet das konzeptuelle Design mit der Erstellung erster Entwürfe für das neue Produkt. Wichtig ist nun, dass diese Entwürfe bereits frühzeitig mit den Anwenderforderungen abgeglichen werden. Dies geschieht am besten durch die Durchführung von Gebrauchstauglichkeitstests, z.B. im Rahmen von Fokusgruppen oder Einzelinterviews. Bei der Diskussion spielen nicht nur die risikorelevanten Aspekte eine Rolle, sondern auch die individuellen Anforderungen und Wünsche der Anwender. Die Ergebnisse dieser Diskussionen werden in die Entwürfe eingearbeitet. In einem iterativen Prozess, mit sich abwechselnden Design- und Evaluierungsphasen, entsteht am Ende ein Produkt, das die Anforderungen und Wünsche der Anwender wiederspiegelt. Dabei sollte bereits frühzeitig auch ein Auge auf die

Gestaltung der eventuell notwendigen Schulungsunterlagen sowie die Gebrauchsanleitung oder Kurzanleitungen geworfen werden und diese sollten dann Teil der Evaluierung sein.

Ist das Produkt dann am Markt, so erkennt sich der Anwender in dem Produkt wieder. Die Benutzeroberfläche ist klar strukturiert und bildet die für den Anwender wesentlichen Funktionen in einer ihm verständlichen Art und Weise wieder. Die Benutzung sollte intuitiv möglich sein. Die Einweisung kann im Umfang vielfach reduziert werden, Supportanfragen kommen seltener vor. Die Akzeptanz des Produktes am Markt steigt und die einfache Anwendung führt dazu, dass weniger Stresssituationen und Anwendungsfehler auftreten.

Einfach anzuwendende Produkte werden komplexen Systemen vorgezogen. Der Anwender arbeitet gerne mit dem Produkt und kauft ggf. weitere Produkte aus dem gleichen Haus, in der Hoffnung auf eine ebenso einfache Handhabung. Der Hersteller generiert einen Marktvorteil.

Läuft der Prozess systematisch ab und wird der Anwender frühzeitig in den Entwicklungsprozess integriert, so kann üblicherweise Entwicklungszeit eingespart werden, da Nachbesserungen am Ende der Entwicklung entfallen, wenn der Anwender erst dann das erste Mal mit dem Produkt konfrontiert wird. Dies bringt dann häufig umfangreiche Design- oder Programmierungsarbeiten mit sich. Werkzeuge müssen geändert werden und Menüs oder Begleitdokumente müssen umgestaltet werden, was mit erheblichen Kosten verbunden ist.

5. Zusammenfassung

In der Medizintechnik spielt die Sicherheit bei der Anwendung von technischen Produkten eine große Rolle und kann über Leben und Tod entscheiden. Zur Gewährleistung eines vertretbaren Restrisikos bei der Anwendung von Medizinprodukten hat der Gesetzgeber die IEC 62366-1:2015 als einen internationalen Standard anerkannt und veröffentlicht. Neben dem Sicherheitsaspekt kann bei adäquater und gewissenhafter Umsetzung ein Mehrwert erzielt werden. Die Produkte entstehen auf Basis der Anwenderforderungen und gewährleisten damit die Anforderungskonformität verbunden mit Anwenderfreundlichkeit und können so zu einem Wettbewerbsvorteil führen.

- [1] To Err is Human - Building a Safer Health System, Institute of Medicine; National Academic Press, ISBN 0-309-06837-1, 2000
- [2] AOK Krankenhaus-Report 2014: Wege zu mehr Patientensicherheit
- [3] <http://www.sanders.senate.gov/newsroom/video-audio/medical-mistakes-are-3rd-leading-cause-of-death>; (retrieved March 3rd, 2016).
- [4] James, J.T., 2013. A new, evidence-based estimate of patient harms associated with hospital care. *J. Patient Saf.* 9 (3), 122_128.
- [5] IEC Standards Catalogue; IEC 62366-1:2015 “Medical devices—Part 1: Application of usability engineering to medical devices.”; IEC Central Office, published February 25, 2015.

RFID Anwendungen in der Diagnostik und Medizintechnik

K. Eggmann, G. Kotyrba,

WEIDMANN MEDICAL TECHNOLOGY AG, Rapperswil, Schweiz



RFID - Technologie im Alltag

1. Geschichte

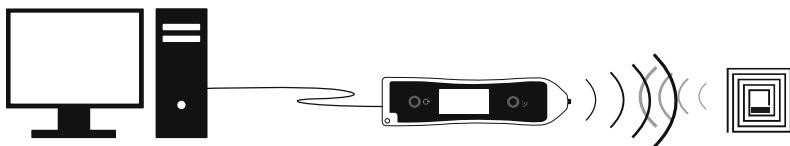
Die drahtlose Übermittlung von Informationen geht auf die Erfindung von RADAR zurück. RFID (Radio Frequency Identification) ist für sich daher bereits eine sehr alte Technologie. Die Ursprünge gehen zurück auf die Arbeit von Harry Stockman, der in seiner Veröffentlichung "Communication by Means of Reflected Power" im Jahre 1948 die Grundlagen für heutige RFID-Applikationen gelegt hat. Tatsächlich wurde bereits im Zweiten Weltkrieg passive Transpondertechnologie zur *Freund-Feind-Erkennung* erfolgreich eingesetzt. Kommerziell wird die Technologie erfolgreich seit ca. 1979 für u.a. Zutrittskontrollen, Logistik anwendungen sowie Bezahlsysteme und Tieridentifikationen eingesetzt.



Anfänge der RFID Technologie mit einem passiven Transponder aus den 1950er Jahren „Mistras“ der Nasa.

2. Grundlagen

Bei der RFID-Technologie handelt es sich um ein System, bei dem ein passiver Transponder - passiv im Sinne ohne eigene Energieversorgung - mit einem Schreib-/Lesegerät kommuniziert, in dem er das vom Schreib-/Lesegerät erzeugte Feld moduliert. Die für den Betrieb der eigenen Elektronik benötigte Energie bezieht der Transponder ebenfalls aus dem Feld des Schreib-/Lesegerätes.



Schematische Darstellung des Konzept

Heutzutage werden die gängigen Transponder in drei unterschiedlichen Frequenzbereichen betrieben: 125/134 kHz (LF-Transponder), 13,56MHz (HF-Transponder) sowie 868/915MHz (UHF-Transponder). Jeder dieser Bereiche verfügt über spezifische Vor- und Nachteile, so dass sich für jede Transpondertechnologie ein eigenes Anwendungsspektrum etabliert hat. Wir beleuchten hier wegen der vielschichtigen Anwendungen daher lediglich die HF-Technologie.

HF-Transponder zeigen sich in vielfacher Sicht besonders flexibel:

- Es gibt sie in einer Vielzahl von Bauformen, so dass sie in viele Produkte integriert werden können.
- Sie verfügen über eine Reichweite zwischen 0mm und einigen Zentimetern (Abhängig von Transponder und Readerbauform).
- Sie decken eine große Bandbreite an Sicherheitsfeatures ab, so dass sie in einfachen logistischen Applikationen wie auch in kritischen, sicherheitsrelevanten Anwendungen eingesetzt werden.
- Manche HF-Transponder verfügen über ferroelektrischen Speicher (FRAM), der im Gegensatz zum sonst eingesetzten EEPROM über deutlich größere Robustheit verfügt. So übersteht dieser beispielsweise Gammsterilisation, ohne den Inhalt zu verlieren.

- Die Preise der Transponder sind in den letzten Jahren stark gefallen, so dass der breiten Verwendung , auch in Einwegprodukten, nichts im Wege steht.

Aus den oben genannten Gründen bieten sich HF-Transponder für medizinische Applikationen besonders gut an.

Ein weiterer Vorteil der HF-Technologie ist darin begründet, dass durch zunehmende Verbreitung der NFC (*Near Field Communication*) Technologie in modernen Smartphones, die ebenfalls auf RFID basiert, die Schreib-/Lesegeräte praktisch allgegenwärtig verfügbar sind.

3. Heutige Möglichkeiten im Life Science Bereich

Aufgrund des aktuellen Entwicklungsstands der Technologie und den zu erwartenden weiteren Entwicklungsschritten eröffnen sich vielfältige Anwendungen wobei wir uns in diesem Bericht auf Consumables aus Kunststoff für Anwendungen in den Bereichen IVD (In Vitro Diagnostics), Wirkstoffentwicklung sowie für Pharmaanwendungen beschränken.

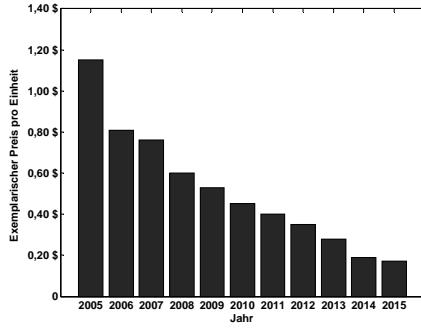
Dabei gilt es festzuhalten, dass hier die Sichtweise eines Herstellers von Kunststoff - Consumables dargelegt wird. Daraus abgeleitet sehen wir folgende mögliche Funktionen bei denen die RFID Technologie auch die weiter steigenden regulatorischen Anforderungen mit abdecken können.

- Lückenlose und sichere Rückverfolgbarkeit von Lager- und Prozessbedingungen
- Prozesssicheren Workflow in Labors durch permanente Datensicherung auf dem Probenträger ohne auf Datenbanken zugreifen zu müssen.
- Permanenter Datenaustausch innerhalb eines Workflows im Labor sowie Laborübergreifender sicherer Datentransfer dank „data on board“
- Speicherung hoher Datenmengen auf Diagnostik – Chips für welche aktuelle Barcodes oder 2D-Dot Matrix nicht mehr ausreichen
- Wirtschaftliche und schnelle Datenspeicherung bei Medikamenteninformationen auf z.B. Spritzenkörper
- Lokalisierung von Proben im Laborbereich und online Informationen betreffend shelf life, Zusammensetzung etc.

Dies eine kleine Auswahl von möglichen Anwendungsgebieten wobei WEIDMANN Medical Technology AG und KTS (*Kommunikationstechnik und Systeme GmbH*) aktuell an Projekten in diese Richtungen intensiv arbeiten.

Weiter sind Applikationen denkbar, bei denen der Endkunde mit Hilfe seines Mobilgerätes auch Informationen aus dieser Art der Produktkennzeichnung bezieht. So kann man sich vorstellen, dass über ein Smartphone eine Medikamentenfreigabe im home care Bereich nur dann erfolgen kann, wenn die Sicherheitsmerkmale erfüllt sind.

Automatische Identifikationsverfahren erfahren zurzeit aufgrund der oben erwähnten Möglichkeiten eine grosse Entwicklung . Wobei die Datensicherheit gewährleistet ist.



Exemplarische Darstellung der Tendenz der Preisentwicklung über die letzten Jahre



Entwicklung von Kennzeichnungen über die letzten Jahrzehnte

4. Integrationstechnologien von RFID Tags in Kunststoffkomponenten

WEIDMANN hat zusammen mit KTS in den letzten Jahren Verfahren zur sicheren Integration von RFID Tags in Kunststoffkomponenten sowie entsprechende Reader Technologien entwickelt. Ziel dabei war es dem Markt Lösungen anzubieten, die nicht nur einen Mehrwert auf der Seite des Datenmanagements, sondern auch eine sichere Integration des Datenträgers in Kunststoffkomponenten garantiert. In enger Zusammenarbeit mit führenden Chip-Herstellern sind wir in der Lage, volumfängliche Lösungen von der Auswahl des für die spezifische Anwendung optimalen Inlays (RFID Tag), der Prototypenfertigung bis hin zur Serienproduktion Lösungen anzubieten. Darin eingeschlossen sind Anwendungen mit sterilisierbaren Tags ohne Einbussen der Datensicherheit.

Die entwickelten Verfahren, bei denen RFID – Inlays, im Gegensatz zu herkömmlichen Identifikationsverfahren wie DOT-Matrix oder Barcodes, an jedem beliebigen Ort auf dem jeweiligen Produkt positioniert werden können und je nach Bedarf ganz oder auch nur teilweise im Kunststoff eingebettet sind.

Labels mit integrierten RFID – Tags

Labels können oft die gestellten Anforderungen im Life Science Bereich nicht volumfänglich abdecken, denn diese können leicht beschädigt werden oder die Haftung auf spezifischen Kunststoffen ist ungenügend. Hier denken wir im Besonderen an Polyolefine wie PP welche doch in grossen Mengen im Bereich der Diagnostik, Wirkstoffentwicklung und auch im Pharmabereich eingesetzt werden.



Verschiedenste Formen von heute eingesetzten RFID Labels und Tags

Der Herausforderung für eine sichere Intergration von handelsüblichen RFID – Tags oder eben Inlays haben wir uns angenommen. Mit einer innovativen Entwicklung ist ein Weg gefunden worden Inlays direkt in den Spritzgiessprozess einzubinden.

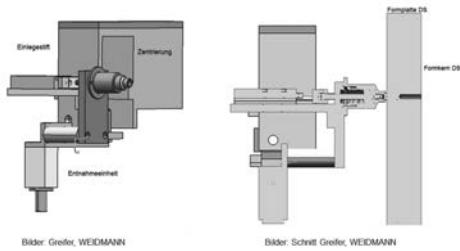
Dabei galt es folgende Herausforderungen zu überwinden:

- Automatische Platzierung von verschiedensten Formen von Tags in Einfach- wie Mehrfachwerkzeugen
- Sicherstellung einer einwandfreien Fixierung der Tags bestehend aus Silizium Chip und Antenne im Spritzgiesswerkzeug
- Entwicklung eines Spritzgiessprozesses bei welchem der Inlay in Bezug auf die Temperatur der Schmelze und Spritzdruck keinen Schaden nimmt.
- Inline Prüfung des Produktes auf die Performance des Inlays nach dem Spritzgiessprozess

Automation von Tags

Bei den ersten beiden Punkten waren unsere Automations – Experten gefordert, denn galt es doch RFID Inlays mit Abmessungen von 2.5 x 2.5 mm sowie angebrachten Antennen von 5 mm Durchmesser sicher zu handhaben.

Die RFID – Inlay Technologien entwickeln sich in kurzen Abständen so weiter, dass eine hohe Flexibilität im Handling Bereich Voraussetzung ist um nicht nur unterschiedliche Größen sondern auch verschiedenste Geometrien von Inlays kostengünstig handhaben zu können.



Mögliches Automationskonzept für das automatische Platzieren von RFID-Tags im Spritzgusswerkzeug

Spritzgiessprozesse

Der Fertigungsprozess selbst stellte uns vor grosse Herausforderungen, denn die hohe Schmelztemperatur wie auch der enorme Spritzdruck birgt die Gefahr, dass der RFID – Inlay und da insbesondere die empfindliche Elektronik beschädigt werden kann. Des weiteren kann der Spritzdruck die Antenne deformieren was wiederum Empfangsstörungen beim Datenaustausch verursacht.

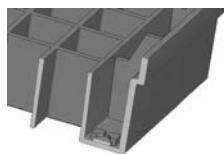
WEIDMANN entwickelte eine eigens dafür konzipierte Schmelze-Umlenkungs-Technologie (patentiertes Verfahren) um diesen Risiken entgegen wirken zu können.

Vorteile:

- Schonende jedoch stabile Einbettung des RFID – Inlays im Artikel.
- Flexibles System welches für verschiedenste Bauteil – wie auch Inlay Geometrien angewendet werden kann
- Es werden geringste Ausfallraten < 1.2% für Labels und < 9% bei Tags erreicht wobei hier die Rate stark von den Toleranzen der eingesetzten Tags abhängig ist.

Inmold Verfahren

Hierbei wird das Inlay mit Kunststoff hinterspritzt, dh. die Frontfläche wird nicht mit einer geschlossenen Kunststoffschicht überzogen. Der Vorteil bei diesem Verfahren liegt darin, dass damit auch aktive, mit z.B. Temperatursensoren ausgerüstete Inlays verarbeitet werden können welche dadurch sehr effektiv arbeiten.



Auf der Frontfläche nicht umspritzter Tag, mittel Inmold Verfahren hergestellt

Overmold Verfahren

Soll das Inlay jedoch gegen mechanische wie auch chemische Belastungen gut geschützt werden, so bietet sich dafür das Overmolding Verfahren an. Hier wird das Inlay in 2 Stufen komplett in Kunststoff eingebettet und bietet somit optimale Sicherheit. Aktive Sensorik ist hier jedoch nur bedingt einsetzbar.

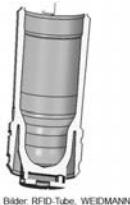


Bild: RFID-Tube, WEIDMANN

Komplett umspritzzter Tag, mittels Overmold Verfahren hergestellt

Prozesssicherheit

Speziell im Bereich der Rückverfolgbarkeit und Datensicherheit ist es äusserst wichtig, dass der Spritzgussprozess mit der RFID – Inlay Einbindung robust ist. Daher ist es notwendig, dass die Produkte im Anschluss an den Spritzprozess einer 100% Funktionskontrolle unterzogen werden. Dies kann einfach mit einem leistungsstarken Reader erfolgen um zu gewährleisten, dass nur Gutteile verpackt bzw. anderen nachgeschalteten Prozessen zugeführt werden.

5. Anwendungsspezifische Software und deren Möglichkeiten

Die in vorhergehenden Abschnitten beschriebenen Möglichkeiten stellen zusammengefasst einen Weg dar, um Consumables mit einem Speicher für Informationen auszustatten.

Erst die in dem Speicher enthaltene Information sowie geeignete Möglichkeiten der Auswertung dieser stellen einen Vorteil gegenüber nicht individuell gekennzeichneten Objekten dar. Die auf den Objekten abgelegte Information kann eine Artikelnummer, eine LOT-Nummer oder eine andere Information sein, die in Klartext oder maschinenlesbarer Form für eine ganze Produktklasse oder einen Produktionslos identisch ist. Für diese Art der Information reicht häufig ein Data Matrix Code als Informationsträger aus.

RFID-Tags spielen dagegen dann ihre Stärken aus, wenn es um eindeutige und individuelle Kodierung eines jeden Produktes geht, die darüber hinaus auch noch an verschiedenen Stellen des Produktions- oder Logistikprozesses um weitere Informationen ergänzt werden muss. So lässt sich eine einzelne Probe zunächst mit einer Artikelnummer versehen. Während des Produktionsprozesses kann der Speicher dann um weitere Parameter, wie Produktionsdatum, Anlagennummer, Prozessparameter, etc. ergänzt werden. Am Ende des Prozesses kann z.B. das Verfallsdatum ebenfalls kodiert werden.

So erhält jede Probe ein individuelles elektronisches Label.

In der Laborautomatisierung bietet die Kennzeichnung mit RFID weitere Vorteile. So kann z.B. bei Verwendung von Reagenzien in unterschiedlichen Prozessen und an unterschiedlichen Standorten am Anfang des Prozesses durch automatisches Auslesen des Transponders eine sichere Identifikation der eingesetzten Probe erfolgen. Bei tiefgekühlten Reagenzien besteht dabei keine Gefahr der Fehlauslesung oder Nichtauslesung, wie sie z.B. durch Kondenswasserbildung auf Data Matrix Codes denkbar ist.

Am Ende eines Verarbeitungsprozesses kann die verarbeitende Maschine automatisch die entnommene Menge kennzeichnen, so dass die nachfolgende Station automatisch ermitteln kann, ob für die benötigte Aktion im Gefäß ausreichend Reagenzien vorhanden sind.

Last but not least bieten RFID-Tags signifikante Vorteile, wenn es um Patienten- und Prozesssicherheit geht. Durch die Möglichkeit der Verschlüsselung und des Authentisierens lassen sich Applikationen realisieren, die ein sehr starkes Sicherheitsbedürfnis haben. Das reicht von Echtheitsüberprüfung von eingesetzten Reagenzien bis hin zu gegenseitiger Authentifizierung zwischen Maschine und Reagenzien, bei vollautomatisch arbeitenden Anlagen.

Den Möglichkeiten sind praktisch keine Grenzen gesetzt.

Kurt Eggmann, **WEIDMANN** Medical Technology AG

Gregor Kotyba, **KTS** GmbH

Spritzgießwerkzeuge in der Medizintechnik

Nachweis richtlinienkonformer Inbetriebnahme und Produktionsabläufe

A. Müller (M.Eng.), Prof. Dr.-Ing. T. Seul, Hochschule Schmalkalden,
Labor für Angewandte Kunststofftechnik, Schmalkalden

1. GMP-gerechte Inbetriebnahme von Spritzgießwerkzeugen

Die richtlinienkonforme Inbetriebnahme als Teil der Qualifizierung von Spritzgießwerkzeugen zur Herstellung von Medizinprodukten ist eine Forderung aus den „Regeln der Guten Herstellungspraxis“ – GMP (Good Manufacturing Practice) und ein elementarer Baustein des Qualitätsmanagements in der Medizintechnik [1].

Der Leitsatz der amerikanischen Gesundheitsbehörde, der Federal Food and Drug Administration (FDA) ist die Sicherheit und Leistung von Medizinprodukten sicherzustellen sowie die Gesundheit und den erforderlichen Schutz der Patienten zu gewährleisten [1]. Valid Prozesse bilden dabei die Grundlage für die maximale Sicherheit der Patienten. Ziel der Validierung ist der Nachweis, dass Systeme, Einrichtungen und Ausrüstungsgegenstände ihre Aufgabe erfüllen und somit zu reproduzierbar qualitativ einwandfreien Produkten führen. Qualifizierte Anlagen und Geräte sind die Voraussetzung für validierte Prozesse. Eine systematische und kontrollierte Vorgehensweise ermöglicht, dass Dokumente, wie Lastenheft, Pflichtenheft, Risikoanalyse und Erstmusterprüfbericht, in den Rahmen des Qualitätsmanagementsystems eingegliedert werden. Somit können spezifikationsgerechte Bauteile innerhalb des vorgegebenen Toleranzgerüstes gefertigt werden [2].

Unter Qualifizierung ist ein dokumentierter Nachweis zu verstehen, der belegt, dass die eingesetzten Ausrüstungen ihre bestimmungsgemäße Aufgabe erfüllen. Sie ermöglichen damit Prozesse, die reproduzierbar ablaufen und zu qualitativ einwandfreien Produkten führen [3]. Die Qualifizierung ist ein mehrstufiger Prozess und setzt sich aus der Design Qualification (DQ), Installation Qualification (IQ), Operational Qualification (OQ) und Performance Qualification (PQ) zusammen.

Die Operational Qualification (OQ) beinhaltet die Bestimmung des Prozessfensters sowie die Erstellung des Abmusterungsberichtes. Der Erstmusterprüfbericht und die Fähigkeitsanalyse

Spritzgießwerkzeug/ und -maschine in Form einer Kurzzeitanalyse sind ebenfalls Bestandteile der OQ [3]. Im Rahmen der Abmusterung des Spritzgießwerkzeuges werden die Funktionalität des Werkzeuges getestet, die Spritzgießparameter bestimmt, Spezifikationsabweichungen festgestellt und Bauteile zur Prüfung hergestellt. Der Fokus bei der OQ liegt auf dem Erreichen eines stabilen Prozesses, sodass die Produkteigenschaften laut Produktspezifikation reproduzierbar eingehalten werden. In der OQ wird bestätigt, dass die Fertigung des Produktes mit den festgelegten Prozessparametern stets das gleiche, reproduzierbare Ergebnis liefert. Dokumentiert werden die Ergebnisse z. B. in Form eines Abmusterungsberichts für den Spritzgießprozess während des Qualifizierungslaufs.

Aus der systematischen Vorgehensweise der Qualifizierung von Spritzgießwerkzeugen ergeben sich die im Folgenden beschriebenen Vorteile. So werden die Abläufe, Aufgaben sowie Verantwortlichkeiten im Validierungsprozess transparent zugeordnet und damit klar geregelt. Somit können das Risiko und die Gefahren für die Gesundheit und den erforderlichen Schutz der Patienten und Anwender der Medizinprodukte minimiert werden. Zudem wird durch eine systematische und sachgerechte Qualifizierung ein tieferes Verständnis der Anlagen und Prozesse erzielt [2]. Im Folgenden Abschnitt wird eine Möglichkeit der systematischen Abmusterung von Spritzgießwerkzeugen aufgezeigt, die insbesondere im Bereich der Medizintechnik die Anforderung des dokumentierten Nachweises der Qualifizierung erfüllt.

2. Richtlinienkonformer Freigabeprozess von Spritzgießwerkzeugen mit Hilfe von Design of Experiments (DoE)

Der Einsatz des Design of Experiments bietet im Qualifizierungsprozess von Spritzgießwerkzeugen viele Vorteile gegenüber der konventionellen Abmusterung. Bei der konventionellen Abmusterung ist das Ergebnis abhängig von der Erfahrung des Prozessoptimierers, der den Spritzgießprozess erstmalig einstellt. Die statistische Versuchsplanung ermöglicht hingegen diesen Schritt in der Qualifizierung systematisch, reproduzierbar und nachweisbar durchzuführen. In realen Systemen treten zudem oft Wechselwirkungen zwischen den Parametern auf. Hier liegt eine wesentliche Stärke der statistischen Versuchsplanung [5].

Die statistische Versuchsplanung ist ein Verfahren zur Analyse von Systemen und ist universell einsetzbar. Das Hauptanliegen der Versuchsplanung ist die systematische Planung, Durchführung und Auswertung von Versuchsreihen zur Optimierung von Produkten oder Fertigungsprozessen [4].

Die statistische Versuchsplanung kann in der Spritzgießtechnik u. a. in folgenden Bereichen angewandt werden:

- Prozessoptimierung mit dem Ziel der Formteiloptimierung
- Definition der Prozessfenster beim Spritzgießen: Bestandteil der Funktionsqualifizierung (OQ) mit anschließendem Freigabeprozess des Spritzgießwerkzeuges
- Verifizierung von notwendigen Werkzeugänderungen
- Aufbau von Prozess-Know-How für valide Prozesse

Die Vorgehensweise bei der DoE-Planung beginnt mit der Festlegung des Untersuchungsziels. Aus dem Untersuchungsziel werden im Anschluss eine oder mehrere Zielgrößen definiert. Nun werden alle Einflussgrößen zusammengetragen, welche die Zielgröße möglicherweise beeinflussen. Aus der Vielzahl der Einflussgrößen werden für den Versuch die vermutlich wesentlichen Einflussgrößen ausgewählt. Diese für den Versuch ausgewählten Einflussgrößen heißen Faktoren. Die übrigen Parameter werden beobachtet und möglichst konstant gehalten. Bei der Auswahl der Zielgrößen und Faktoren ist insbesondere auf Vollständigkeit und Quantifizierbarkeit der Größen zu achten [6]. Die Wirkung eines Faktors auf das System wird durch den Effekt gekennzeichnet. Der Effekt eines Faktors wird als Haupteffekt bezeichnet. Wenn der Effekt eines Faktors von der Einstellung eines anderen Faktors abhängt, handelt es sich um eine Wechselwirkung. Dieser Effekt wird Wechselwirkungseffekt genannt [7]. Die Auswertung der DoE zielt auf die Analyse der signifikanten Effekte ab. Ist ein Effekt größer als seine Zufallsstreuung, so handelt es sich um einen signifikanten Effekt [6].

Bei der Entwicklung des Versuchsplanes können Blockbildung, Randomisierung, Replikationen und Optimalitätskriterien genutzt werden, um den geeigneten Versuchsplan für die Problemstellung zu entwickeln. Eine einflussreiche Entscheidung für den Versuchsumfang ist die Entscheidung zwischen einem vollfaktoriellen oder teilst faktoriellen Versuchsplan. Auch die Anzahl der Faktorstufen beeinflusst den Versuchsumfang im erheblichen Maße. Der Anwender trifft diese Entscheidung indem analysiert wird welche Auflösung (Resolution) der Versuchsplan haben soll. Dies bedeutet, dass es nicht immer sinnvoll ist alle Wechselwirkungseffekte zu untersuchen. In der Spritzgießtechnik haben sich zweistufig-teilst faktorielle Versuchspläne mit Zentralpunkten oder auch dreistufig-teilst faktorielle Versuchspläne etabliert. Dabei sollten für das Modell Haupteffekte, Zwei-Faktor-Wechselwirkungen und gegebenenfalls quadratische Therme abgebildet werden. Die quadratischen Terme können lediglich für die Faktoren mit mindestens drei Faktorstufen berechnet werden. Eigene Untersuchungen haben gezeigt, dass die Faktorenkombinationen mit mehr als drei Faktoren (Drei-Faktor-

Wechselwirkungen) für die Auswertung der statischen Versuchsplanung in der Spritzgießtechnik nicht relevant sind. Daher kann meist auf teilstatistische Versuchspläne zurückgegriffen werden, die den Versuchsaufwand erheblich reduzieren [5].

Durch die Regressionsanalyse wird das Modell des untersuchten Prozesses abgebildet. Die Koeffizienten werden so angepasst, dass eine bestmögliche Beschreibung der Zielgröße erfolgt. Durch die Methode der kleinsten Quadrate wird sichergestellt, dass die Abweichungen der Messpunkte vom Modell der Zielgröße möglichst gering sind [6]. Das Ergebnis der Regressionsanalyse ist das mathematische Modell des untersuchten Prozesses, welches die mathematische Beziehung zwischen der Zielgröße und den Faktoren beschreibt.

Bei der Auswertung des Versuchsplans und zur Beurteilung der Qualität des Modells ist der R²corr-Wert (korrigiertes Bestimmtheitsmaß) die wichtigste Kenngröße. Der R²corr-Wert gibt an wie viel Prozent der gesamten Summe der quadratischen Abweichungen durch die Regression erklärt werden. Eine große Abweichung vom Wert R² = 1 kann bedeuten, dass die Zielgröße von anderen Einflussgrößen, die nicht in den Versuchen betrachteten wurden, abhängt oder aber der Wertebereich der untersuchten Faktoren im Versuch zu klein war. Auch eine große Zufallsstreuung der Zielgröße kann die Ursache für einen niedrigen R²-Wert sein. Das Ziel bei der Modellbildung ist es, einen R²corr-Wert von mindestens 0,8 zu erreichen [6]. Bei der Zunahme der Anzahl der Faktoren steigt im Allgemeinen der Wert des Bestimmtheitsmaßes R² bei gleichzeitiger Senkung der Vorhersagegenauigkeit an. Mit dem korrigierten Bestimmtheitsmaß (R²corr) lässt sich eine Verbesserung der Vorhersage erreichen [8].

Mit der Methode des Design of Experiments kann die Qualifizierung von Spritzgießwerkzeugen strukturiert durchgeführt und dokumentiert nachgewiesen werden. Eine Problematik im globalen Produktionsumfeld ist jedoch, dass u. a. die Daten der Prozessoptimierung nicht an das Spritzgießwerkzeug gebunden sind. Bei der Übergabe des Werkzeuges vom Werkzeugbau, welcher in der Lage ist den gesamten Prozess der Prozessfensterbestimmung durchzuführen, oder aber bei der Übergabe des Werkzeuges an einen anderen Produktionsstandort, werden diese oft mit hohem Aufwand entwickelten Daten häufig nicht übertragen. Im folgenden Abschnitt wird eine Möglichkeit aufgezeigt nicht nur die Daten des Fertigungsprozesses an das Spritzgießwerkzeug zu binden, sondern auch Fertigungsprozessdaten gezielt zu generieren, um den Spritzgießprozess zu optimieren.

3. Werkzeugbau 4.0: Optimierung des Spritzgießprozesses mit Hilfe Eingebetteter Diagnosesysteme (EDS)

Das Zukunftsprojekt „Industrie 4.0“ beschreibt die vollständige Vernetzung von Produktionsmaschinen untereinander sowie der angeschlossenen Prozesse. Um diesen Anforderungen gerecht zu werden, müssen neue Konzepte auch für Spritzgießmaschinen und ihre Werkzeuge erarbeitet werden. In die Praxis umgesetzt, bedeutet dies die Informatisierung von Spritzgießwerkzeugen im Kontext „Werkzeugbau 4.0“.

Das industrielle Umfeld, in dem Werkzeuge eingesetzt werden, wird zukünftig einem radikalen Wandel unterzogen werden. Schon heute sind innovative Spritzgießwerkzeuge qualifizierte Produktionsmittel in validierten Prozessen und somit nicht mehr losgelöst als Einzelkomponenten zu betrachten. Sie sind eingebunden in hochkomplexe Fertigungsprozesse. Die Industrie wird von Werkzeugen erwarten, dass sie Abweichungen erkennen und selbstlernend in den Fertigungsprozess eingreifen [9].

Trotz zahlreicher Sensoren im Werkzeug, mit denen Werkzeuginnendrücke, Schmelzekontakttemperaturen und andere Prozessgrößen gemessen werden können, bleiben Auswertung und Nutzung dieser Daten dem Maschinenbetreiber, also dem Verarbeiter, vorbehalten. Die Auswertung der Sensordaten erfolgt im Allgemeinen an der Maschine, in Leitrechnersystemen bzw. durch externe Geräte von Drittanbietern. Zur Umsetzung der Idee von „Werkzeugbau 4.0“ ist es folgerichtiger, die Aufzeichnung und Analyse von Sensordaten und Prozesskenngrößen sowie im Fall von Prozessschwankungen das Ableiten der nötigen Aktionen dem Werkzeug zu überlassen.

Im Rahmen des Forschungsprojekts "Powermoulds" (gefördert durch die Thüringer Aufbaubank aus Mitteln des ESF) wird aktuell ein Eingebettetes Diagnosystem (EDS) für die Analyse und intelligente Auswertung des Spritzgießprozesses entwickelt. Das Ziel des Forschungsvorhabens ist ein intelligentes Gesamtsystem, das in das Spritzgießwerkzeug integriert bzw. eingebettet wird. Es übernimmt die Aufzeichnung relevanter Prozessparameter mit Hilfe von Werkzeugsensoren sowie die analoge und digitale Signalaufbereitung und -verarbeitung. Dadurch wird eine hohe Flexibilisierung und Optimierung von Produktionsprozessen erreicht. Weitere Ziele des Forschungsprojekts lauten, Verschleiß und Lagerungsbedingungen zu erfassen. Diese Messwerte sollen eine bedarfsgerechte Planung der Wartungsintervalle ermöglichen und den sachgemäßen Umgang mit dem Werkzeug abseits der Produktionshalle sicherstellen.

Eingebettete Diagnosesysteme schaffen für den Anwender eine Grundlage, wichtige Prozessparameter am Ort der Entstehung aufzunehmen, aufzuzeichnen und über die Rückmeldung durch das Diagnosesystem den Prozess im optimalen Betriebsfenster ablaufen zu lassen. Für Werkzeugbauer bietet sich die Möglichkeit, Prozessdaten mit dem Werkzeug zu liefern. Der Anwender erhält somit wichtige Informationen zum Betrieb des Werkzeugs und muss sich diese nicht erst langwierig erarbeiten. Gleichzeitig wird das Werkzeug vor unsachgemäßer Bedienung geschützt.

Zudem ist das EDS befähigt, Artikeldaten, Werkzeugkonstruktionsdaten und Wartungsintervalle zu speichern bzw. zu bestätigen. Änderungen von Artikeldaten und Werkzeuggeometrien können somit direkt erfasst und gespeichert werden. Insbesondere bei konstruktiven Änderungen oder der Verlagerung von Werkzeugen an einen neuen Produktionsstandort kann sichergestellt werden, dass alle Informationen mit dem aktuellen Stand verfügbar sind. Instandhaltungsmaßnahmen werden dokumentier- und nachprüfbar [9].

Eine weitere Ausbaustufe des EDS ist die Anbindung einer Schnittstelle zur Spritzgießmaschine. Diese kann dazu verwendet werden, regelnd in den Spritzgießprozess einzugreifen und somit die Langzeitstabilität des Prozesses zu gewährleisten.

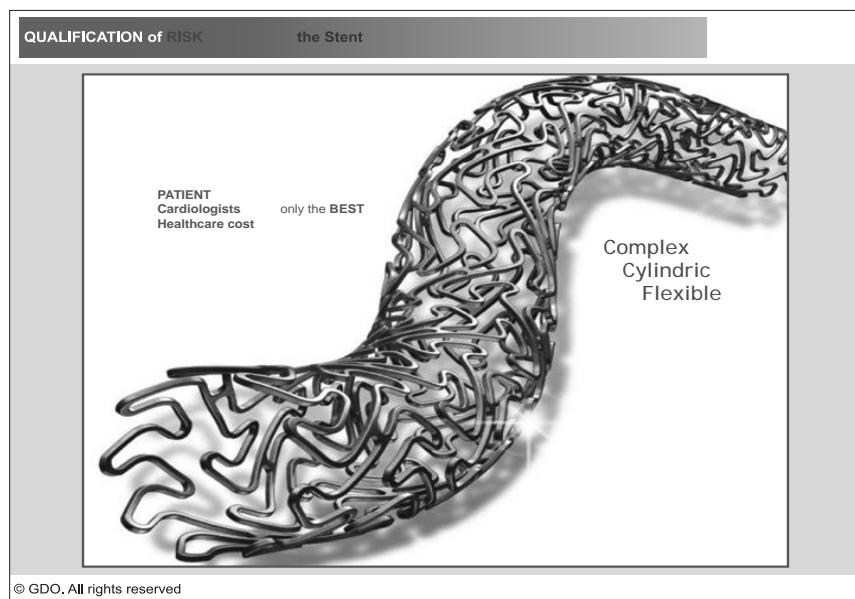
In die Zukunft gerichtet heißt das: Für das Produktionswerkzeug werden vernetzte Prozesse durch Selbstoptimierung, Selbstkonfiguration, Selbstdiagnose bis hin zur Kognition eine reale Option. Für die Branche Werkzeugbau ergibt sich daraus die Möglichkeit, neue Geschäftsfelder zu erschließen, die über den originären Bau von Spritzgießwerkzeugen weit hinausgehen. Und für den Anwender bedeuten diese Entwicklungen robustere Prozesse in einem validen Produktionsumfeld [9].

- [1] BÖCKMANN, R.; FRANKENBERGER, H.: MPG & Co. Praxiswissen Medizintechnik. TÜV Media GmbH, 2010
- [2] MÜLLER, A.; SEUL T.: New Scientific Approaches for the Integration of the Statistical Design of Experiments for the Validation of Injection Molding Processes in Medical Technology. In: ANTEC Annual Technical Conference, Cinncinatti/Ohio (Vereinigte Staaten von Amerika), 2013
- [3] Guideline Quality Management Systems – Process Validation. The Global Harmonization Task Force (GHTF), 2004
- [4] BOX, G. E. P.; HUNTER, J. S.; HUNTER, W. G.: Statistics for Experimenters: Design, Innovation, and Discovery. John Wiley & Sons, 2005
- [5] MÜLLER, A.; SEUL, T.: New Fields of Applications for the Design of Experiments (DoE) in the Development Process for Medical Products. In: ANTEC Annual Technical Conference, Orlando, Florida (Vereinigte Staaten von Amerika), 23.-25.03.2015
- [6] KLEPPMANN, W.: Taschenbuch Versuchsplanung: Produkte und Prozesse optimieren. Carl Hanser Verlag, 2013
- [7] GROVE, D.; DAVIS, T.: Engineering, Quality and Experimental Design. Longman Scientific and Technical, Harlow, 1992
- [8] HAMAN, S.: Prozessnahes Qualitätsmanagement beim Spritzgießen. Dissertation, Technical University Chemnitz, 2004
- [9] SEUL, T.; WENZEL, A.; SCHNEIDER, M.; RÖSTEL, P.; JAHN, R.; SCHLUTTER, R.: Auf die inneren Werte kommt es an - Einsatz eingebetteter Diagnosesysteme im Spritzgießwerkzeug schafft Vorteile für Anwender und Werkzeugbauer. In: Kunststoffe 11 (2015), S. 46-50



Next generation vollautomatische und hochauflösende 100% Kontrolle von Stents

R. Eijck, GDO B.V., Eygelshoven, Niederlande

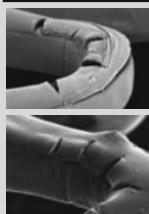


QUALIFICATION of RISK

the Stent

> 100 CRITICAL features**Tightest Tolerances**

- strut broken/ cracked
- scratch/ pits
- bad laser cut
- uneven electropolishing
- correct design/ dimension

GeometryHigh precision technology
1 - 3 micron pixel size

- flexibility
- strength

Wall Thickness

- strut broken/ cracked
- scratch/ pits
- bad laser cut
- uneven electropolishing
- correct design/ dimension
- contamination

Surface

© GDO. All rights reserved

QUALIFICATION of RISK

Authorities



requirements



Minimum Quality

- Dimension conformity
- Defect detection
- Contamination detection
- Design refinement

PRODUCTION**R & D**

© GDO. All rights reserved

"enhanced our stents without compromising proven benefits interventional cardiologists expect

"LET'S GO FURTHER, TOGETHER"

"this technology helps preventing re-clotting of the arteries, or restenosis"

"dedicated to transforming lives through innovative medical solutions"

MAXIMUM QUALITY

"IMPROVING THE HEALTH OF PATIENTS AROUND THE WORLD"

"ACCEPT NO LIMITS TO YOUR POTENTIAL"

"ADVANCING SCIENCE FOR LIFE"

"HELPING YOU STAYING HEALTHY, ACTIVE AND INVOLVED"

"Improves quality outcomes"

"taking charge of your Health"

© GDO. All rights reserved

OPERATOR / Manual
Inspection

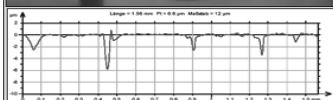
Depth ?
Height ?
Mirror effect ?

Trained group of OPERATORS (25-75)

- highly expertise "feeling" for focussing & positioning
- Labor intensive inspection-time 5-15 min
- Human eye ERROR Saccadic masking/ flashes
(brain block---exhausting/fatigue)
- high COST 80% stent cost related to QA/QC

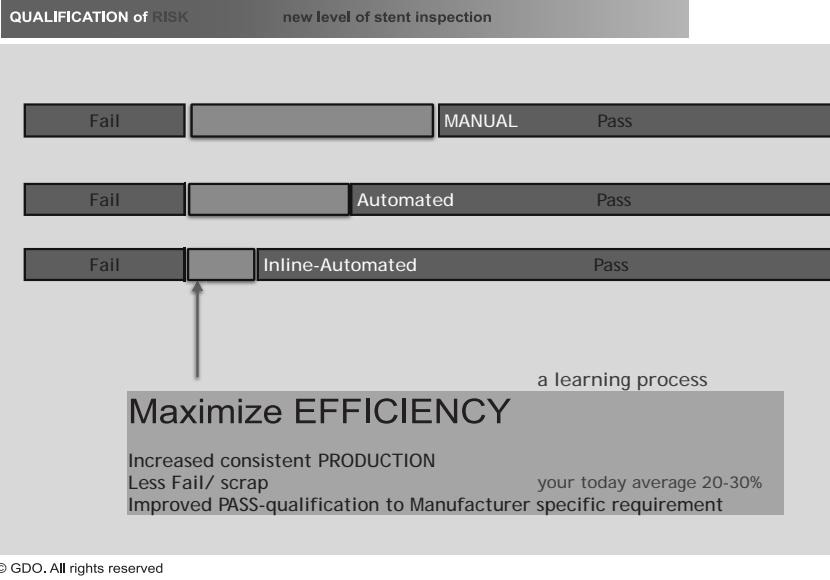


Determination Defect



Measurable Qualification

© GDO. All rights reserved



NSI-7 system

Introduction

Inspection Modules

- G-pro geometry
- T-pro wall thickness
- S-pro surface



Robotic Module

Inline Modules

- Feeder
- Reject
- Packaging/ Labeling
- Temperature

Data

- Track & Trace
- Analysis

+ Service

- Support
- Education
- Validation

(KNAPP / Gage RR)

© GDO. All rights reserved.

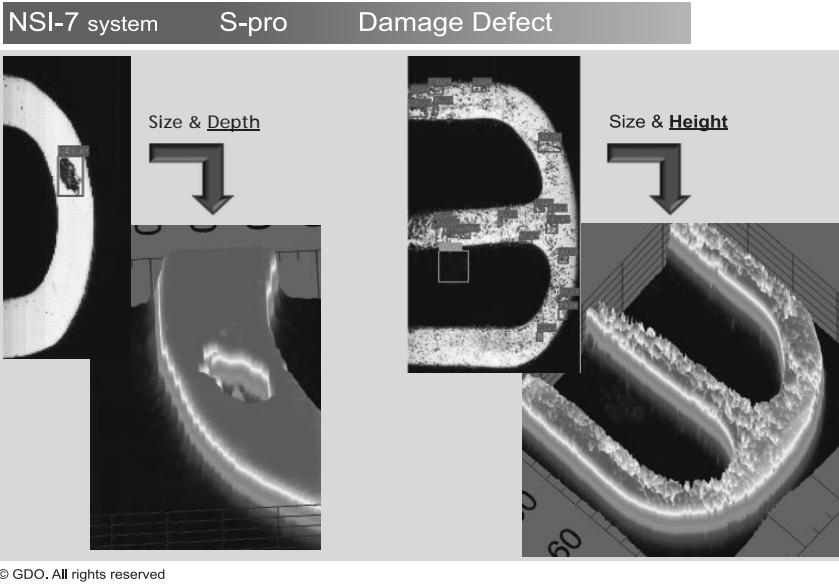
NSI-7 system

S-pro

Damage Defect



© GDO. All rights reserved.



NSI-7 stent inspection	
Manual	Full Automated
high cost subjective saccadic masking	cost effective objective high precision technology
	+ DATA/ Record Complete & Faster analysis R&D Improved & Faster process Production Maximizing EFFICIENCY increased consistent.....less Fail/ scrap PASS- FAIL qualification to Manufacturer requirement
	+ unique Entire stent inspection including INNER surface

© GDO. All rights reserved

QUALIFICATION of RISK

YOUR choice

Company Strategy

Minimum
REQUIREMENT

Maximum
QUALITY

Maximum
ROI

Geometry 100% - ? (10%)

100% - 100%

100% - 100%

Wall Thick AQL - ? (1%)

100% - 100%

100% - 100%

Surface 100% - ? (10%)

100% - 100%

100% - 100%

G-pro
T-pro

NSI-7

NSI-7



© GDO. All rights reserved

NSI-7 USP

- Objective
- Quality Inspection @ 1 micron level
- Autonomous 8 hrs/ > 1.000 stents

- Professional DATA management
- Track & Trace for each stent
- Batch/Record analysis
- Color coded defect presentation

- Valuable R&D design tool

Full Stent
Inspection

- Unique Inner & outer surface inspection
- Highest measurement points: 54 milj.
- Maximum Detection
- Structural defect
- Surface defect
- Contamination detection
- Maximum Quality Control

High Precision
Automated Technology



Maximize Production
Efficiency

- Valuable ROI
- Cost Effective
- Less Fail/Scrap
- Consistent Production

© GDO. All rights reserved

NSI-7

NSI-7

Automated Stent inspection System



Thank you for your attention

QUESTIONS ?

NO heart @ risk



Rogier Eijck
GDO B.V.
Sales Manager NSI-7

rogier.eijck@gdo-bv.com

© GDO. All rights reserved

Laser-Kunststoffschweißen in der Medizintechnik

Klar-Klar-Schweißen von mikrofluidischen Anwendungen mit dem LPKF ClearJoining Verfahren

Dipl.-Ing. **R. Bühring**, LPKF WeldingQuipment GmbH, Fürth

Kurzfassung

Das Laserschweißen von Kunststoffen hat in der Industrie in den vergangenen 15 Jahren eine starke Bedeutung erlangt, zunächst in der Fertigung von Sensor- und Steuergerätegehäusen. Das Laserverfahren bietet jedoch ein weitaus höheres Potential als in diesem Industriezweig gefordert – ein hygienischer Prozess, geringe Strukturauflösung, Präzision, Qualitätsüberwachung im Prozess und die hohe optische Qualität machen es für den Medizinbereich interessant. Ein Vergleich mit anderen Fügeverfahren bewertet verschiedene Prozess- und Produktionsparameter.

Die LPKF PrecisionWeld 3000 ist zur Herstellung von Mikrofluidik-Strukturen ausgelegt. Dort kommt das LPKF ClearJoining-Verfahren zum Einsatz, das dank besonderer Laserquellen, Spanntechnik und Prozessführung Klar-Klar-Schweißungen ohne Zusatzstoffe in der benötigten Auflösung erlaubt. Technische Voraussetzung ist eine Laserstrahlquelle mit einer Laserwellenlänge von ca. 2.000 nm (NIR). Der Laserstrahl passiert die zu schweißenden Bauteile und gibt einen Großteil der Energie exakt in der Schweißebene ab. Für diese Anwendung kommt eine Differenzdruck-Spanntechnik zum Einsatz. Sie bringt den benötigten Spanndruck flächig ohne Abschattung auf Ober- und Unterteil des Bauteils auf. Ein in den Strahlengang integriertes Vision-System unterstützt den Schweißprozess. Das Vision-System erfasst für jedes Bauteil die Position in der Maschine auf wenige Mikrometer genau. Ein Best-Fit-Algorithmus passt den Schweißpfad individuell für jedes Bauteil an. Um den Arbeitsbereich zu vergrößern, nutzt die LPKF PrecisionWeld 3000 eine Kombination aus scannerbasierter Laserbearbeitung und mechanischer Bewegung des Bauteils. Der Scanner führt den Laserstrahl für die hochpräzise Bearbeitung eines Teilbereiches des Bauteils innerhalb eines Scanfelds. Anschließend bewegt der X/Y-Kreuztisch das Bauteil in eine angrenzende Position (Stitching). Das gesamte Bauteil wird sequenziell bis zu einer Größe von 300 mm x 300 mm prozessiert.

1.-Kunststoffschweißen verändert Produktionsprozesse

Das Laserschweißen von thermoplastischen Kunststoffen lässt sich etwa auf das Jahr 2000 zurückführen. Damals gab es erste Unternehmensgründungen aus dem universitären Umfeld der Universität Erlangen-Nürnberg. Das Laser-Kunststoffschweißen ist eine Erfolgsgeschichte mit drei wesentlichen Vorteilen: Es ist besonders wirtschaftlich, es bietet eine gesicherte Qualität und es ermöglicht neuartige Produktlayouts. Das Laser-Kunststoffschweißen hat sich in den letzten 15 Jahren mit den Anforderungen der Industrie immer weiter entwickelt.



Bild 1: Feine Schweißnähte ohne Beeinträchtigung der Fluidikkanäle – hier ein Kunststoffbauteil zur präzisen Dosierung flüssiger Medikamente.

2. Das Prinzip Laser-Durchstrahlschweißen Beim Laser-Kunststoffschweißen werden ein lasertransparenter und ein laserabsorbierender Werkstoff zusammengeschweißt. Die Laserstrahlung dringt durch den oberen Fügepartner in die Fügezone und wird erst vom unteren Fügepartner an dessen Oberfläche absorbiert. Der untere Teil der Schweißnaht wird bis zum Aufschmelzen erwärmt.

Durch Wärmeübertragung übernimmt der obere Fügepartner die Energie und erwärmt sich so weit, dass Molekülketten im Berührungsreich diffundieren. Nach dem Abkühlen entsteht eine stoffschlüssige Verbindung. Die Festigkeiten einer Laserschweißnaht sind denen im vollen Material ähnlich und erreichen nahezu Schweißfaktor 1. Diese Technologie wird auch als Laser-Durchstrahlschweißen bezeichnet.

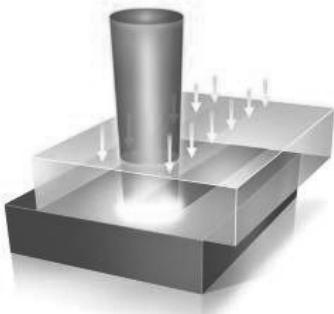


Bild 2: Beim Laser-Durchstrahlschweißen erfolgt die Plastifizierung ausschließlich in der Fügezone. Durch einen moderaten Spanndruck wird die Wärmeübertragung zwischen Ober- und Unterteil sichergestellt.

Grundsätzlich lassen sich fast alle thermoplastischen Kunststoffe sicher fügen, sofern die thermischen Bearbeitungsfenster dies zulassen. Das bedeutet: Beide beteiligten Fügepartner müssen in einem ausreichend breiten gemeinsamen Temperaturbereich aufschmelzen. Bei gleichartigen Kunststoffen ist dies selten ein Problem. Die üblichen Kunststoffe sind in ihrer natürlichen Form als obere Fügepartner meist ausreichend lasertransparent. Farbpunkte oder Ruß, die dem Kunststoff des unteren Fügepartners beigegeben werden, erhöhen dessen Absorptionsraten.

Die eingesetzten Laserquellen weisen üblicherweise Laserwellenlängen im Nahen Infrarotbereich (NIR) auf – zwischen 800 und 1100 µm – und Leistungen zwischen 30 und 600 Watt. Dabei haben moderne, wartungsarme Dioden- oder Faserlaser die lampengepumpten und damit anfälligen Laserquellen der Anfangsphase vollständig ersetzt.

Da die Laserstrahlung im nicht sichtbaren Bereich liegt, können auch Kunststoffe gefügt werden, die optisch undurchsichtig erscheinen. Das erhöht die Flexibilität: In umfangreichen

Messreihen wurden optimale Laserparameter für unterschiedliche Kunststoff- und Farbkombinationen ermittelt.

3. Laser-Durchstrahlschweißen im Vergleich zu herkömmlichen Fügeverfahren

Alle Verfahren zum Fügen von Kunststoffen haben individuelle Stärken und Schwächen. Je nach Stückzahl eines Produkts fließen die Vorlaufkosten in die Gesamtkostenrechnung ein. Die Anschaffungskosten moderner Laserschweißsysteme nähern sich zunehmend denen anderer Verfahren an. Das Laserverfahren punktet klar bei den Werkzeugkosten, den Verbrauchsmaterialien und verschleißbedingten Aufwänden. Im Gegensatz zu Vergusstechnik und Klebetechnologien benötigt das Laserschweißen keine Zusatzwerkstoffe und es werden keine Partikel freigesetzt. Daneben entfallen Reinigungsaufwendungen, weil Werkzeuge nicht mit flüssigen Werkstoffen in Kontakt kommen.

Da keine nennenswerten mechanischen, dynamischen und thermischen Belastungen auf Fügesystem und Bauteile wirken, sind zum Beispiel die Spannwerkzeuge und Bauteilaufnahmen zumeist einfach konstruiert und lassen sich schnell austauschen. Dies und die softwaregesteuerten Laserwege erlauben wirtschaftliche Produktionsabläufe, auch bei hoher Bauteilvielfalt. Das Laser-Schweißsystem ist nahezu wartungsfrei und kann mit Funktionen zur Prozessüberwachung ausgestattet werden. Der Vorteil: Das Lasersystem kann Unregelmäßigkeiten im laufenden Prozess erkennen und durch die Trennung von Gut- und Schlechteilen Produktionsqualität gewährleisten. Außerdem lassen sich alle Parameter erfassen und für ein lückenloses Tracking & Tracing übernehmen.

Die nachfolgenden Grafiken zeigen einen Vergleich unterschiedlicher Fügeverfahren unter den Aspekten:

- Gestaltungsfreiheit
- Investmentkosten System
- Wartungsaufwand
- Kosten der Werkzeugherstellung
- Qualität der Fügenaht
- Methoden zur Qualitätssicherung
- Kombinierbare Materialien und
- Flexibilität im Prozess

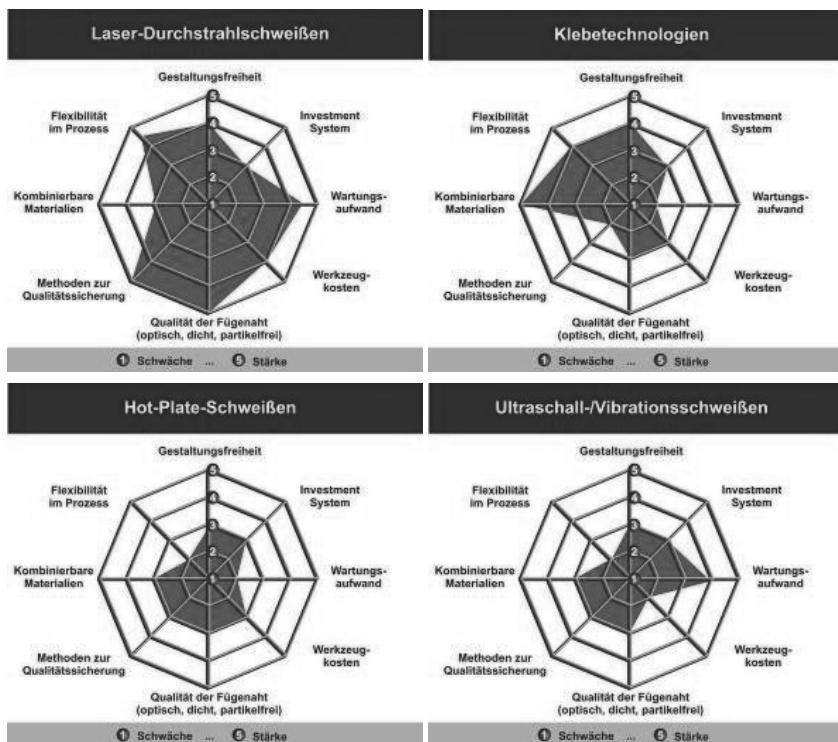


Bild 3: Ein Vergleich verschiedener Parameter zeigt die Eignung des Laser-Kunststoffschweißens.

Das Laser-Kunststoffschweißen bietet im Vergleich mit anderen Verfahren Vorteile durch günstige Bauteilaufnahmen, einfach programmierbare Schweißkonturen und ausgefeilte Qualitätssicherungsmaßnahmen vor, während oder nach dem Schweißprozess. Das sorgt für schnelle Entwicklungszeiten, erhebliche Einsparungen bei den Bauteilaufnahmen und eine besonders geringe Ausschussrate in der Produktion.

Die geforderten Produkteigenschaften sind ein weiteres Auswahlkriterium für die zum Einsatz kommenden Fügeverfahren. Durch eine Inline-Prozesskontrolle kann bei lasergeschweißten Bauteilen eine separate Dichtigkeitsprüfung entfallen. Ein wichtiger Aspekt für anspruchsvolle Bauteile ist die mikrostrukturelle Qualität der Fügezone. Beim Laser-Durchstrahlschweißen treten anders als bei Reibverfahren keine Partikel auf, es werden kei-

ne Zusatzstoffe in die Bauteile eingebracht und die Schweißnähte genügen höchsten optischen Ansprüchen.



Bild 4: Unter der Lupe: Eine Schweißnaht aus dem Laser-Durchstrahlschweißen.

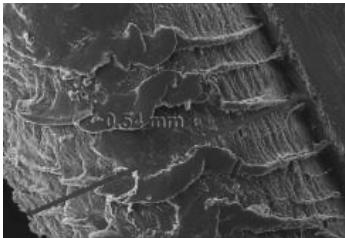


Bild 5: Eine Schweißnaht aus dem Vibrationsschweißen in gleicher Vergrößerung (150-fach).

4. Qualitätsüberprüfung im Schweißprozess

Beim Laser-Kunststoffschweißen stehen verschiedene Methoden zur Überwachung des Schweißergebnisses zur Verfügung. Da es sich um einen Prozess handelt, bei dem angelieferte Bauteile zu einer Baugruppe gefügt werden, bezieht die Kontrolle auch die Vorprodukte mit ein.

Die optische Transmission des Kunststoffes ist für die Qualität der Fügeverbindung entscheidend. Der Transmissionstester LPKF TMG 3 ermittelt die durch eine Kunststoffprobe transmittierte Laserstrahlung. So lassen sich Materialabweichungen des gelieferten Bauteils von der Prozessspezifikation feststellen.



Bild 6: Mit dem LPKF TMG 3 lassen sich die Transmissionseigenschaften eines Bauteils erfassen. Es kann Stand-Alone betrieben oder in ein Schweißsystem integriert werden.

Die Fügewegüberwachung misst beim Laserstrahlfügen den Abschmelzweg und lässt Rückschlüsse auf die Qualität zu. Vom vorher festgelegten Nullpunkt startet das Schweißsystem den Energieeintrag in das Bauteil. Dieser wird gestoppt, wenn ein vorgegebener Wert für den Abschmelzweg erreicht worden ist. Dabei wird die benötigte Zeit mit vorgegebenen Grenzen verglichen und das Bauteil bei Einhaltung der Grenzen als Gutteil bewertet. Werden die Grenzen über- oder unterschritten, deutet dies auf Abweichungen bei der Bauteiltransmission oder Absorption hin.

Ein optisches Verfahren zur Detektion erfasst Verbrennungen auf der Oberfläche. Diese können auch bei Verschmutzungen auftreten: Statt das lasertransparente Oberteil nahezu absorptionsfrei zu passieren, koppelt der Laser in die Verschmutzung ein und gibt hier bereits einen Teil seiner Energie ab.

Optional steht auch ein Pyrometerverfahren zum Absichern der Schweißqualität zur Verfügung. Es erfasst die Wärmeentwicklung im Bereich der Schweißkontur und vergleicht die gemessene Kurve mit einer Sollkurve. Liegt das ermittelte Ergebnis außenhalb einer Ober- oder Untergrenze, ist das Ergebnis nicht gesichert. Abweichungen im Pyrometersignal weisen zum Beispiel auf Lücken in der Schweißnaht hin. Wenn kein Kontakt zwischen Ober- und Unterteil besteht, findet auch keine Wärmeübertragung statt.

Für das Klar-Klar-Schweißen hat LPKF eine weitere Überwachungsmethode entwickelt: Ein Vision-System erkennt kontrastlose topografische Passermarken. Diese Fiducials brauchen

nicht aufgedruckt zu werden, sondern lassen sich in einem Prozessschritt mit der Einbringung der Kanäle erzeugen. Die Gesamtprozessgenauigkeit und der Anteil der Gutteile steigt. Als Fazit lässt sich festhalten: Mit steigenden Ansprüchen an die Qualität der Schweißung und bei empfindlichen Bauteilen hat sich das Laser-Durchstrahlschweißen eine bevorzugte Position erarbeitet. Wichtige entscheidungsrelevante Argumente für die Laserschweißtechnologie sind die um bis zu einem Drittel geringeren projektspezifischen Kosten, die größere Flexibilität der Anlagen, die integrierte Prozesskontrolle und die bessere Ausbeute an Gutteilen, auch bei schwankender Qualität der Vorprodukte. Es hat sich als wirtschaftliche, präzise und besonders saubere Fügetechnologie gegenüber anderen Fügemethoden behauptet. Dadurch kann das Verfahren auch den Anforderungen aus der medizinischen Mikrofluidik gerecht werden.

5. Laserschweißen für die Mikrofluidik

Vor wenigen Jahren mussten Patienten beim Arztbesuch noch einige Tage auf Laborergebnisse warten – heute übernehmen Mini-Labore diese Aufgabe. Ein Tropfen Blut wird auf eine Kartusche gegeben, und das Analysegerät wertet die benötigten Daten nach wenigen Minuten aus. Dies ist ein Anwendungsgebiet der Mikrofluidik.

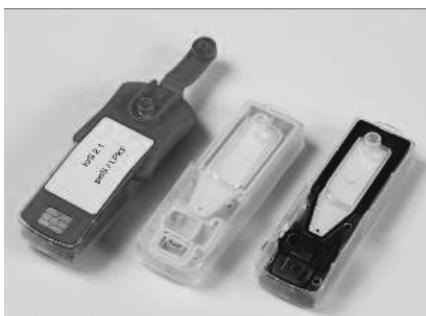


Bild 7: Kleine Kartuschen nehmen einen Tropfen Blut auf. Ein Diagnosegerät liefert dem Arzt nach wenigen Minuten das Ergebnis der Untersuchung.

Ein weiteres Anwendungsgebiet ist zum Beispiel das exakte Dosieren von Flüssigkeiten. Dabei sind präzise Kanalgeometrien ohne Störungen durch Zusatzstoffe oder Partikel eine wichtige Voraussetzung. Die Kanäle müssen abgeschlossen sein. Häufig sind sie so fein, dass die Gravitation gegenüber den Kapillarkräften vernachlässigt werden kann.

Für viele Anwendungen ist zudem transparentes Material erforderlich, weil die Auswertung der Reaktionen optisch erfolgt oder weil gerade auch die optischen Eigenschaften des Originalwerkstoffes erhalten bleiben sollen. Das erleichtert unter Umständen die Zulassung eines Produktes. Für das Laserschweißen ergeben sich hieraus neue Anwendungsmöglichkeiten für diese aufgezeigten Anforderungen. Die diesen Rahmenbedingungen gerecht werdende Fügetechnologie ist das LPKF ClearJoining Verfahren.

Dieses neuartige Verfahren ist eine Variante des Laser-Durchstrahlschweißens. Während das Laser-Durchstrahlschweißen den oberen Fügepartner durchstrahlt und erst im unteren Bauteil Wärme erzeugt, folgt das LPKF ClearJoining-Verfahren einem anderen Prinzip. Ein Laserstrahl mit der Wellenlänge von 1.940 nm bringt Wärme in den gesamten durchstrahlten Körper ein. Bei dieser Wellenlänge reicht die Absorption des transparenten Materials für eine Lasermaterialbearbeitung noch aus, Durch eine präzise Fokussierung auf die Schweißebene schmelzen die Materialien dort auf und gehen eine sichere Verbindung ein – ohne dass dafür Zusatzstoffe erforderlich sind.

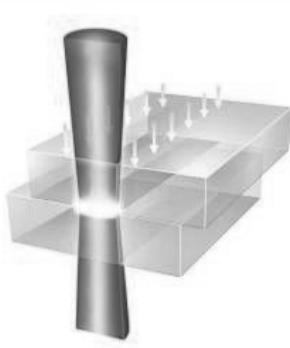


Bild 8: Der Laser durchstrahlt beide Fügepartner und fokussiert die Laserenergie exakt in der Schweißebene.

Um erfolgreich transparente Mikrofluidiken zu fügen, sind eine Reihe von Voraussetzungen zu erfüllen. Die erforderliche Präzision war bislang mit keinem anderen Schweißverfahren zu erreichen. Konstruktiv wird dies auch durch eine mechanische Entkopplung von Gehäuse und Arbeitsraum erreicht. Diese Konstruktion hat sich in der Praxis bewährt: Sie setzt auf

den LPKF ProtoLaser-Systemen auf und liefert seit Jahren im industriellen Einsatz hervorragende Ergebnisse.

Die LPKF PrecisionWeld 3000 verfügt sowohl über ein Scannersystem zur Lenkung des Laserstrahls als auch über einen schwingungsgedämpft aufgehängten Positioniertisch. Das Scanfeld und die Spanntechnik kann in einem Schritt nur einen quadratischen Bereich von wenigen Zentimeter Kantenlänge bearbeiten. Ein präziser X/Y-Tisch verschiebt anschließend die Bauteile unter dem Scanfeld. So wird die effektive Bearbeitungsfläche bis auf 320 mm x 320 mm erweitert.

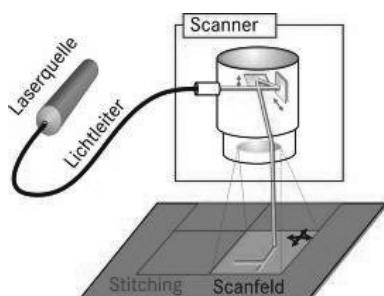


Bild 9: Dank verfahrbarem X/Y-Tisch ergibt sich eine effektive Bearbeitungsfläche von 320 mm x 320 mm.

Die visuelle Erkennung der Kanalgeometrien wird durch ein integriertes Vision-System erreicht. Das Tool nutzt ein Vision-System direkt im Strahlengang des Lasers. Damit lassen sich Positionsmarken, aber auch Bauteilgeometrien exakt erkennen. Das Vision-System detektiert kontrastoptimiert Position, Größe und Drehorientierung. Es ist ein wichtiger Bestandteil der Gesamtpräzision, auch das Stitching nutzt die präzisen Positionsdaten.

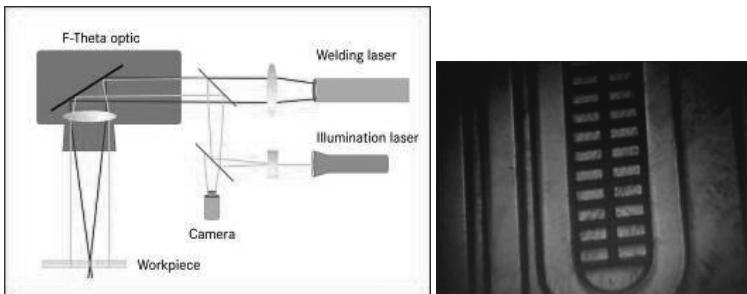


Bild 10: Ein Vision-System im Strahlengang liefert kontrastoptimierte Bilder von transparenten Bauteilen.

Mit Hilfe dieses Systems passt die Maschine selbstständig die programmierte Schweißkontur den reellen Bauteilgegebenheiten an. Diese Anpassung ermöglicht ein fehlerfreies Schweißen, selbst bei toleranzbehafteten Bauteilen.

Durch eine Differenzdruck-Spanntechnik kann häufig auf spezifische Werkzeuge verzichtet werden. Üblicherweise bestehen die funktionalen Bereiche einer Mikrofluidik aus planen Flächen, die nur eine einfache, günstige Bauteilaufnahme erfordern. Das untere Bauteil erhält seinen Kanäle durch Heißprägen. Darauf wird die obere, dünne Scheibe zum Abschließen der Kanalstruktur befestigt. Bei herkömmlichen Spannverfahren könnten die Grate aus dem Prägeprozess eine stoffschlüssige Verbindung und damit eine erfolgreiche Schweißung verhindern. Die LPKF PrecisionWeld 3000 begegnet dem mit einer besonderen Spanntechnik. Die Spannkraft wird mittels Überdruck durch einen auf das Bauteil abgesenkten Überdruck-Tubus aufgebracht. Die gleichmäßige Pressung ohne zusätzliches Werkzeug sorgt für den nötigen Kraftschluss – das Ergebnis sind Schweißungen nahe dem Schweißfaktor 1, ohne Beeinträchtigung der Kanalgeometrien. Damit entfällt auch ein wesentlicher Teil der Vorkosten – weitere Werkzeuge werden nicht benötigt.

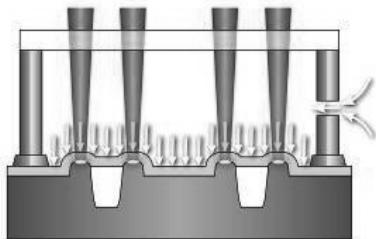


Bild 11: LPKF Differenzdruck-Spanntechnik: Lückenloser Kontakt beider Bauteilhälften ermöglicht sichere und formschlüssige Kanäle im unteren Bauteil.

Die komplette Technik ist in der kompakten LPKF PrecisionWeld 3000 integriert. Sie benötigt lediglich einen Stromanschluss und Druckluft. Das Einsatzgebiet ist primär die Prototypen- oder Kleinserienfertigung, bei Bedarf lassen sich Automatisierungslösungen nachrüsten. Der LPKF ClearJoining-Prozess erlaubt eine besonders wirtschaftliche und flexible Herstellung von mikrofluidischen Bauteilen.



Bild 12: LPKF PrecisionWeld 3000 – Anlage für das Präzisionsschweißen von Mikrofluidiken und Klar-Klar-Verbindungen.



Bild 13: Ein transparenter Wafer mit mikrofluidischen Strukturen. Feinste Schweißnähte, präzise gefügt im LPKF ClearJoining-Verfahren.

Entwicklung einer patientenoptimierten Bandscheibentotalendoprothese

Von einer Idee zum Implantatkonzept

Dipl.-Ing. **E. Krampe**, Polymer Consulting Krampe, Ismaning;
Dipl.-Ing. **M. Haerst**, Prof. Dr. med. Dr.-Ing. habil. **E. Wintermantel**,
Institute of Medical and Polymer Engineering,
Lehrstuhl für Medizintechnik, TU München, Garching

Kurzfassung

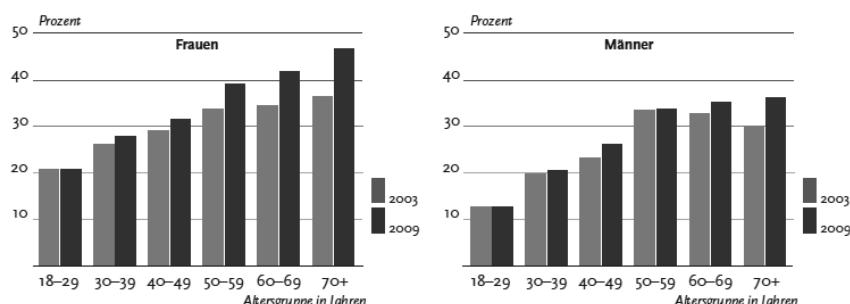
Bei einem Bandscheibenvorfall gibt es je nach klinischem Befund unterschiedliche Behandlungsmethoden, wobei zuerst die Möglichkeiten physiotherapeutischer Behandlung ausgereizt werden müssen. Führt dies nicht zu einer Besserung des Krankheitsbildes muss über eine operative Behandlung nachgedacht werden. Neben dem (teilweisen) Absaugen der Bandscheibe in einem minimalinvasiven Eingriff, kann auch die Versorgung des Patienten mit einer Bandscheibentotalendoprothese, bewegungserhaltend oder verblockend, in einer großen Operation in Betracht gezogen werden.

Am Lehrstuhl für Medizintechnik der TU München wurde ein neues Implantatkonzept zum vollständigen Bandscheibenersatz für die häufig betroffene Lendenwirbelsäule entwickelt. Das Implantat besteht aus zwei starren Metallplatten, die, aufbauend auf Computer tomographischen Daten (CT-Daten) des Patienten an die angrenzenden Wirbeloberflächen in Größe und Topographie angepasst sind, und einem dämpfenden Elastomersegment in der Mitte. Die Metallplatten werden in einem Lasersinterprozess hergestellt, wobei die Oberfläche zum besseren Einwachsen in den Wirbelknochen offenporig ausgeführt wird. Für die Mittelschicht wurden verschiedene, auch gefüllte Silikonwerkstoffe getestet.

Einleitung

Rückenschmerzen stellen in westlichen Industrieländern eine der häufigsten Krankheitsbilder dar. Erhebungen zeigen, dass die Anzahl der von Rückenschmerzen betroffenen Personen in den letzten Jahren stetig angestiegen ist. Abhängig von der jeweiligen Studie ist mit zunehmendem Alter ein nahezu linearer Anstieg zu verzeichnen, wobei Frauen häufiger betrofen sind als Männer in der gleichen Altersgruppe, wie eine Erhebung in den Jahren 2003 und 2009 im Vergleich zeigt (siehe Tabelle 1). [1]

Tabelle 1: Anteil Frauen und Männern an der Gesamtbevölkerung, die an mind. 3 Monate anhaltenden Rückenschmerzen leiden [1]



Die Gründe für Rückenschmerzen können von sowohl Verletzungen der Bandscheiben durch eine Überbelastung oder Fehlhaltung herrühren als auch von degenerativen Alterungsprozessen hervorgerufen werden. Ein wichtiger Auslöser ist, dass sich die Arbeitsumstände zunehmend von stehenden und bewegenden Aktivitäten mit wechselnden Körperbelastungen hin zu sitzenden Tätigkeiten im Büro oder Fahrzeug verändert haben. Dies geht einher mit einer eher statischen, weder ausgewogenen noch anatomischen Belastung des ganzen Körpers und insbesondere der Wirbelsäule. Kommt dazu, dass die Rumpfmuskulatur nicht ausreichend gekräftigt ist, um ihrer Stützfunktion gerecht zu werden, kann es infolge von Überbelastungen der Wirbelsegmente zu krankhaften Veränderungen der Bandscheibe sowie Bandscheibenvorfällen kommen.

Anatomische Grundlagen

Die humane Wirbelsäule verbindet den Kopf mit dem Becken und lässt sich unterteilen in die vier Bereiche Halswirbelsäule (*zervikal*), Brustwirbelsäule (*thorakal*), Lendenwirbelsäule (*lumbal*) und Sakralwirbelsäule (*sakral*) (siehe Bild 1).

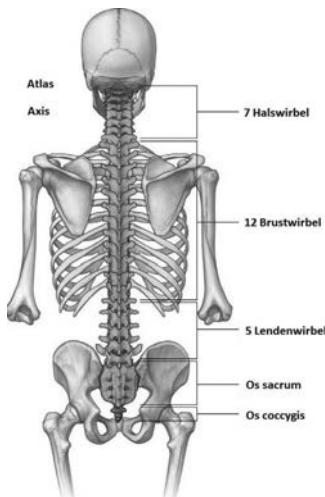


Bild 1: Anatomie der Wirbelsäule von dorsal (hinten) [2]

In der Summe besteht sie aus 33 bis 34 Wirbeln (abhängig von der Anzahl der rudimentären Steißbeinwirbel). Vom Kopf aus bezeichnet man sieben Halswirbel (C1-C7), 12 Brustwirbel (TH1–TH12), fünf Lendenwirbel (L1–L5), fünf sakrale zum Kreuzbein (*Os Sacrum*) verknöcherte (S1-S5) sowie vier bzw. fünf rudimentäre Wirbel, die das Steißbein bilden (*Os Coccygis*). Zwischen den knöchernen Wirbelkörpern C2/3 bis L5/S1 sind 23 knorpelige Bandscheiben angeordnet, die maßgeblich für die Beweglichkeit der Wirbelsäule zuständig sind. Die Bandscheiben werden durch die an den Wirbeln ansetzenden Bändern auf Spannung gehalten und sorgen zusammen mit diesen für die Stabilität der Wirbelsäule (siehe Bild 2). [3]

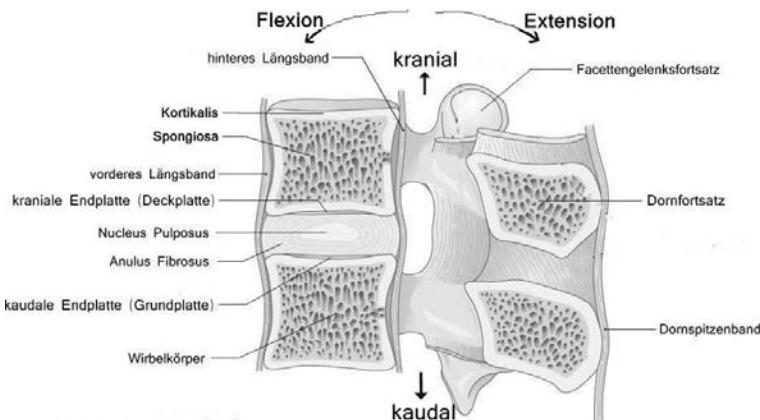


Bild 2: Strukturen der Wirbelsäule, Ansicht von der Seite [4]

Die Bandscheibe selbst verfügt über einen gelartigen Kern, den *Nucleus Pulposus*, der von einem Faserring, dem *Anulus Fibrosus*, umgeben ist. Der *Nucleus Pulposus*, der aus Muco-polysaccharidgel mit eingebetteten fibrösen Fasern besteht, nimmt etwa 30 - 50 % der Querschnittsfläche der Bandscheibe ein und besteht abhängig vom Alter des Patienten - mit fallender Tendenz - zu 70 - 90 % aus Wasser. Er wirkt druckverteilend und kann unter Belastung als inkompressibles Wasserkissen betrachtet werden. Der *Anulus Fibrosus* setzt sich aus 10 - 15 konzentrisch angeordneten Faserhüllen, bestehend aus ca. 90 % Kollagenfasern und ca. 10 % elastischen Fasern, zusammen. Die Fasern orientieren sich zur Grundplatte abwechselnd in einem Winkel von 30° und 120°.

Im Übergangsbereich der Bandscheiben zu den oberen (*kranialen*) und unteren (*kaudalen*) Wirbelköpfen finden sich knorpelige Deckplatten. Da deren Verbindung ausgeprägter und fester mit den Bandscheiben als mit den Wirbelköpfen ist, sind sie als Bestandteil der Bandscheibe zu sehen. Vorne (*ventral*) und hinten (*dorsal*) sind die Bandscheiben mit dem vorderen bzw. hinteren Längsband verbunden, die ihrerseits nur eine geringe Verbindung zu den Wirbelköpfen haben. Die Wirbelkörper selbst bestehen im Randbereich aus einer harten Knochenstruktur, der *Kortikalis*. Sie umschließt einen schwammartigen, eher weichen Kern, die *Spongiosa*. Zum Rücken hin (*dorsal*) verfügen die Wirbel noch über zwei seitliche Querfortsätze und einen Dornfortsatz mit den dazwischen liegenden Gelenkfortsätzen der Facettengelenke. [5, 6]

Krankheitsbild Bandscheibenvorfall

Das Krankheitsbild des Bandscheibenvorfalles wird charakterisiert durch den Prozess der Verlagerung von Bandscheibengewebe nach außen, bei dem mehrere Schweregrade bis hin zum eigentlichen Bandscheibenvorfall unterschieden werden. Mit zunehmendem Alter kommt es zu Rissen im *Anulus Fibrosus*. Parallel dazu tritt im Laufe des Lebens eine Dehydrierung der Bandscheibe ein, die zu einer Druckerhöhung im Inneren der Bandscheibe führt. In deren Folge kann es zu einer Vorföhlung (*Protrusion*) von Bandscheibensegmenten über die Kontur der angrenzenden Wirbelkörper hinaus kommen (siehe Bild 3). [7, 8, 9]

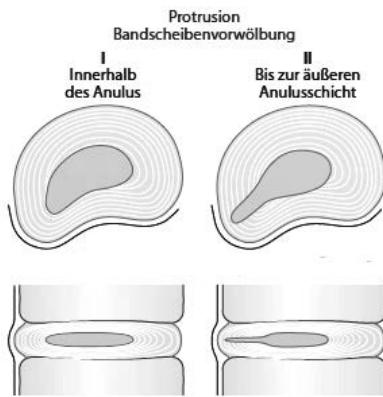


Bild 3: Formen der Bandscheibenvorwölbung (Protrusion) [FG30]

In der Stufe I dehnt sich der *Nukleus* im Inneren seitlich aus (*zirkuläre Protrusion*), dringt aber noch nicht in den *Anulus Fibrosus* ein (in Bild 3 oben dargestellt die Sicht von axial, unten die Sicht von lateral). Oft wird hierbei eine erhebliche Vorwölbung in einem Bereich über 50 % des Bandscheibenumfangs beobachtet. Mit Stufe II wird der Befund beschrieben, bei dem das Nukleus-Material bis weit in den Faserring vordringt (*fokale Protrusion*) und die Grenze der Bandscheibe erreicht. Schreitet die *fokale Protrusion* weiter fort und Nukleus-Substanz durchdringt den Faserring, spricht man vom eigentlichen Bandscheibenvorfall - auch Bandscheiben herniation, Nucleuspulposus-Prolaps oder Bandscheibenprolaps genannt. (siehe Bild 4). Alterungsbedingt tritt ein Bandscheibenvorfall statistisch bei 30 % der 60-Jährigen auf, wobei ca. 90 % der Fälle den Bereich der Lendenwirbelsäule betreffen (L4/L5 bzw. L5/S1). [7, 8, 9]

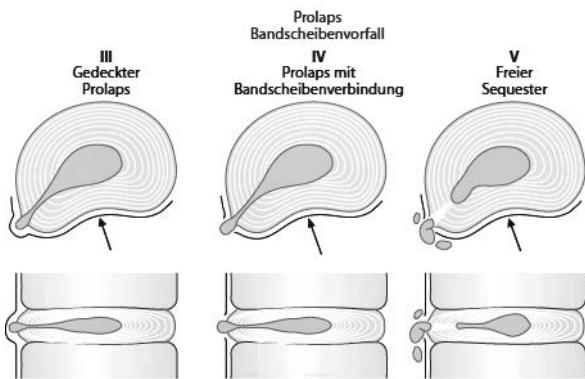


Bild 4: Schematische Einteilung des Bandscheibenvorfalls (nach Krämer) [8]

Durchdringt der *Nukleus* den Faserring, wird aber von der Epiduralmembran (im Bild 4), erkennbar an der mit dem Pfeil markierten schwarzen Linie, aufgehalten, so spricht man von einem gedeckten *Prolaps* (Stufe III). Dieser ist oft nur schwer vom Befund der *fokalen Protrusion* unterscheidbar. Wird auch die Epiduralmembran durchbrochen, unterscheidet man in Stufe IV, bei der die ausgetretene *Nukleus*-Substanz noch Kontakt zur Bandscheibe hat, und Stufe V, bei der Teile der Bandscheibe als freie Körper, sogenannte freie *Sequester*, vorliegen. Diese können dann bei einer Beeinträchtigung oder Verlagerung der im Bereich zwischen den Wirbelkörpern und den Dornfortsätzen verlaufenden Nervenbahnen zu starken Schmerzsymptomen oder Lähmungserscheinungen führen. [9]

Behandlungsmethoden

Je nach Schweregrad der Erkrankung können bei klinisch relevanten Bandscheibenvorfällen verschiedene Behandlungsmöglichkeiten angewandt werden. Zuerst sind jedoch die Möglichkeiten konservativer Therapie auszuschöpfen. Eine gestärkte Rumpfmuskulatur beugt einer Verlagerung von Bandscheibengewebe vor und entlastet die schon geschädigte Wirbelsäule. In der Regel verfolgt man ein multimodales Behandlungsprogramm, bei dem Physiotherapie, Massagen und manuelle Therapie, Bewegung und Verhaltenstraining, Akupunktur, ggf. unterstützt durch eine medikamentöse Therapie mit muskelentspannenden und entzündungshemmenden Schmerzmitteln kombiniert werden. [10]

Führt die konservative Behandlung nicht zu einer Verbesserung des Beschwerdebildes und der Wiederherstellung einer schmerzfreien Bewegungsfähigkeit des Patienten, muss eine operative Therapie in Betracht gezogen werden. Aufgrund der großen Vielfalt an Operationsmethoden sei hier nur eine Auswahl kurz angesprochen.

Bei der Mikrodissektion wird in einem mikrochirurgischen Eingriff nur der vorgetretene Anteil des *Nucleus Pulposus* entfernt.

Im Rahmen einer Laminektomie werden Teile des Dornfortsatzes und angrenzende knöcherne Bereiche des Wirbelbogens entfernt, mit dem Ziel einer Entlastung des Nervenkanaals.

Ist das Ziel, ein Bewegungssegment (eine Bandscheibe mit den angrenzenden Wirbelkörpern) zu überbrücken, so verwendet man verstifende Verschraubungssysteme im Rahmen einer Fusionsoperation, sowohl mit als auch ohne Entfernung der betroffenen Bandscheibe. Dabei werden in der Regel Metallstreben oberhalb und unterhalb des betroffenen Bandscheibensegmentes in die Gelenkfortsätze der Facettengelenke geschraubt. Entfernt man hierbei auch die Bandscheibe, so ersetzt man diese durch einen so genannten „Cage“, der in den ausgeräumten Zwischenwirbelbereich eingeschoben wird und als Abstandshalter die Höhe des bisherigen Bewegungssegmentes sicherstellt. Als Cage werden offene, gitterähnliche Implantate aus Metall oder Keramik verwendet, die für ein verbessertes Einwachsen mit Knochenspänen des Patienten gefüllt werden. Diese Operationsmethode greift stark in die Biomechanik der Wirbelsäule ein, indem die Beweglichkeit des Bandscheibensegmentes erheblich eingeschränkt und der Bewegungsumfang auf die angrenzenden Segmente übertragen wird. Dort tritt infolge dessen schneller eine Degeneration auf, da diese zusätzlich belastet werden, so dass dieses Operationsverfahren zunehmend kritisch hinterfragt wird.

[11]

Beschränken sich die Schäden nur auf Teile des *Nucleus Pulposus* bei einem weitgehend intakten *Anulus Fibrosus*, kann auch nur die Bandscheibe durch ein Implantat ersetzt werden, um den Höhenverlust auszugleichen. Eingesetzt werden hierbei u.a. mit Gel gefüllte Kissen, deren mechanische Kennwerte denen der Bandscheibe ähnlich sein sollen. [10]

Bewegungserhaltende Implantatsysteme

Will man den Bewegungsumfang der Wirbelsäule, also Vor- und Rückbeugung, Seitneigung sowie Rotation, trotz geschädigter Bandscheiben weitgehend erhalten, können Bandschei-

bentotalendoprothesen implantiert werden. Diese sind zumeist dreiteilig konzipiert und bestehen aus je einer Deck- und Grundplatte mit einem bewegungserhaltenden Kernelement. Die Konzepte lassen sich grob in zwei Lager einteilen: Implantate mit Kugel-Pfanne-Prinzip und solche mit einer Elastomerkomponente in der Mitte.

Die ProDisc-L II (Synthes GmbH, Oberdorf, Schweiz) ist ein typischer Vertreter des Kugel-Pfanne-Prinzips (siehe Bild 5). Die Endplatten bestehen aus einer CoCrMo (Kobalt-Chrom-Molybdän)-Legierung, die mit einer rauen Struktur aus einer Titanlegierung für ein verbessertes Anwachsverhalten an die Wirbelknochen beschichtet sind. Zur Primärfixation des Implantates in den Wirbelknochen sind auf den Endplatten mittig Kiele und seitlich kleine Spikes aufgebracht. Während der Operation werden nach der Ausräumung des Bandscheibenfaches Gräben in die angrenzenden Wirbelknochen gemeißelt, in die die Kiele der Endplatten versenkt werden. In die untere Platte wird schlussendlich das Kugelsegment aus UHMWPE eingeschoben. [12] Nach ähnlichem Prinzip sind die Mobidisc (LDR médical, Troyes, Frankreich) und die Activ-L (Aesculap, Tuttlingen, Deutschland) aufgebaut, wobei die letztgenannte auf die Verwendung markanter Kiele verzichtet.



Bild. 5: ProDisc-L II mit drei Komponenten (Endplatten aus CoCrMo und der konvexe UHMWPE-Kern) [12]

Kritik am Stand der Technik

Die bisher als Goldstandard angesehene Versteifung von Wirbelsegmenten mit Hilfe von Cages und Fixateuren überträgt den Bewegungsumfang auf die angrenzenden Wirbelsegmente, die hierdurch zusätzlich belastet und schnelle degenerieren können.

Bewegungserhaltende Implantate haben diesen Nachteil im geringeren Maße, jedoch besteht bei ihnen die Gefahr, dass sie sich bei Spitzenbelastungen wie Stürzen oder Tragen von großen Lasten verschieben können. Tritt eine solche Dislokation insbesondere in Richtung des Spinalkanals (nach *dorsal*) auf, mit der Möglichkeit der Schädigung der Spinal-

nerven, ist eine Revisionsoperation oft nicht vermeidbar. Dazu besteht bei einigen Implantaten die Gefahr der Ausbildung eines „Stress Shieldings“ [13]. Dies tritt auf, wenn die mechanischen Kennwerte des Implantates die der anliegenden Knochensubstanz erheblich übersteigen. Dadurch wird die gesamte Last über das Implantat geleitet; der Knochen wird nur noch geringen mechanischen Belastungen ausgesetzt und bildet sich zurück. Als weitere Folge besteht die Möglichkeit, dass sich das Implantat lockert und migriert.

Implantatsysteme, die mittels Kielen eine Primärfixation realisieren, schwächen die mechanische Festigkeit der angrenzenden Wirbel, da hierfür, wie oben schon erwähnt, Kerben in die Wirbelloberfläche geschlagen werden müssen. Dabei wird die harte äußere Knochenschicht der Wirbel, die *Kortikalis*, verletzt. Es besteht die Möglichkeit, dass bei Überbelastungen und gleichzeitig geschwächter Knochensubstanz ein Einsinken des Implantates in den Wirbalkörper auftritt.

Implantat-Konzept

Das entwickelte Implantat-Konzept berücksichtigt folgende Gesichtspunkte, um eine optimale Osseointegration (Knocheneinwachsen) der Endplatten zu erreichen [14]:

- Herstellung: möglichst einfach, reproduzierbar und bei vertretbaren Kosten
- Werkstoff: ausreichende mechanische Kennwerte, korrosionsbeständig, nicht toxisch, aber bioaktiv und sterilisierbar
- Mechanische Eigenschaften: Biofunktionalität, mit ähnlichen Eigenschaften wie denen der angrenzende Knochen
- Struktur und Form: Mikro- und Makrostruktur mit einer offenen Porosität und optimalem Formschluss zum Knochenlager mit hohem Reibungskoeffizienten
- Biokompatibilität: Struktur- und Oberflächenkompatibilität
- Implantierung: einfach und präzise bei ausreichender Primärfixation

Zudem wurden gefüllte und ungefüllte Silikonelastomere getestet, um als dämpfende Funktionsschicht zwischen den gefertigten Endplatten eingesetzt werden zu können.

Einzelne Aspekte dieses Konzeptes werden im Folgenden kurz vorgestellt.

Implantat-Aufbau und Herstellung der Endplatten

Auf Basis von CT-Daten des betroffenen Bandscheibensegmentes wird ein 3D-CAD-Modell der Oberfläche einer optimal anschmiegenden Kontur und Geometrie erstellt. Diese wird dann an die Grundform des Implantats (siehe Bild 6) übertragen, indem die Außenflächen der Endplatten (Grau eingefärbt) in Größe, Form und Topographie für den Patienten spezifisch angepasst werden. Die später eingebrachte Silikonkomponente ist dunkelblau dargestellt. Das Konzept verzichtet auf die Verwendung von Kielen zur Primärfixation um die Kortikalis der Wirbel so weit wie möglich intakt zu halten, sondern stellt diese über die ange-
schmiegte Kontur mit strukturierter Oberfläche und einige Spikes sicher.

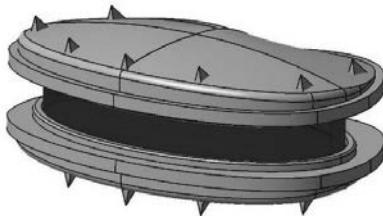


Bild 6: Design der Bandscheibentotalendoprothese im Grundaufbau [15]

Die Oberfläche der Endplatten wird mit Hilfe der Software Within Medical (WithinLab, London, Großbritannien) mit einer dreidimensionalen, offenporigen „Trabecular“-Struktur überzogen. Die Strukturierung kann fast beliebig bezüglich Rauigkeit, Gestaltung, Porosität und Balkendicke eingestellt werden (siehe Bild 7).

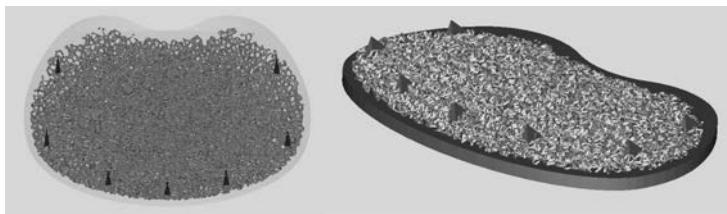


Bild 7: CAD-Modell der Titan-Hartkomponente in Drauf- und isometrischer Ansicht mit einer „Trabecular“-Strukturierung [15]

Die kleinen Balken und Holme der „Trabecular“-Struktur lassen sich in weiten Bereichen mit Hilfe eines komplexen mathematischen Algorithmus nach einem Zufallsmuster um eine gewünschte Porengröße anordnen. Die Parameter orientieren sich zum einen an den Voraussetzungen für eine optimierte Osseointegration. Eine offene Struktur mit einer Porosität von > 50 % [14] soll zu einem guten Einwachsen des Knochens in die Struktur führen und gleichzeitig das Implantat fixieren. Zudem können Nährstoffe und Stoffwechselabfälle durch eine offenporige Struktur leichter transportiert werden. Eine Porengröße im Bereich von 100 - 600 µm Durchmesser hat sich in diesem Zusammenhang als vorteilhaft herausgestellt [15]. Gleichzeitig vergrößert eine raue und strukturierte Oberfläche die wirkliche Implantatoberfläche mit der Folge, dass mehr Zellen anhaften können, was das Potential für eine gute knöcherne Anbindung erhöht [16].

Zum anderen lässt sich der Elastizitätsmodul der Strukturen durch Variation der Fertigungsparameter lokal einstellen, so dass ein fließender Übergang der mechanischen Eigenschaften ermöglicht wird. Ziel dabei ist, der mechanischen Festigkeit von Knochen so nahe wie möglich zu kommen, um das gefürchtete Stress Shielding, also die Rückbildung von Knochensubstanz im Kontaktbereich zu den Implantat-Endplatten, möglichst zu vermeiden.

Eine lichtmikroskopische Aufnahme einer im Metallasersinter-Verfahren schichtweise hergestellten „Trabecular“-Struktur ist in Bild 8 gezeigt. Die Struktur ähnelt eher der von willkürlich angeordneten Schnüren, als der von scharfkantigen Balken und Holmen, was jedoch vorteilhaft für ein gutes Knocheneinwachsen ist. Man erkennt angesinterte Pulverrückstände auf der Oberfläche der Holme. Verwendet wurde Pulver einer Ti6Al4V-Legierung, mit nachgeschalteter Wärmebehandlung.

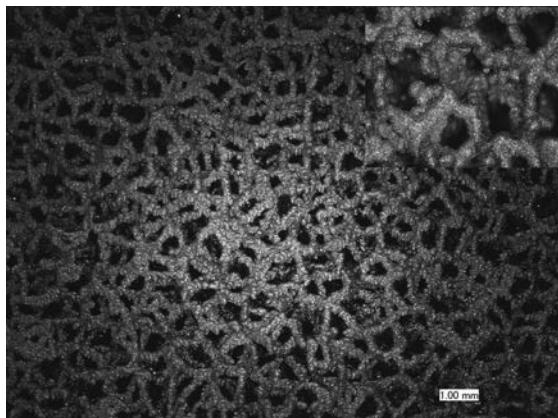


Bild 8: Lichtmikroskopische Aufnahme der Gitterstruktur mit einer Ausschnittsvergrößerung oben rechts [17]

Die Software Within Medical ermöglicht es, Gradienten innerhalb eines Bauteils zu bilden. Ausgehend von einer vorgewählten Basisdimension können die Balkenstrukturen in eine beliebige Raumrichtung und Ausrichtung des Baukörpers verändert werden. Der Gradient kann dabei eine gaußsche, lineare oder einheitliche Verteilung annehmen. Bild 9 zeigt lichtmikroskopische Aufnahmen eines 20 mm hohen Probenkörpers, generiert mit linearer Verteilung, dessen Porosität von 34 % auf 78 % verändert wurde (von rechts nach links), mit einer durchschnittlichen Porosität von 62 %. Die Balkendicke nimmt dabei von 226 µm (oberes rechtes Bild) auf 356 µm (im oberen linken Bild) zu. Die Oberfläche ist zudem sehr rau und zerklüftet, jedoch ohne scharfe Kanten, was eine ein gutes Knocheneinwachsen erwarten lässt. Insbesondere in der oberen Bildreihe sind nicht vollständig angebundene Pulverpartikel sichtbar, wobei darauf verwiesen sei, dass aus Zeitgründen auf die intensive Reinigung dieser Probenkörper verzichtet wurde. [15]

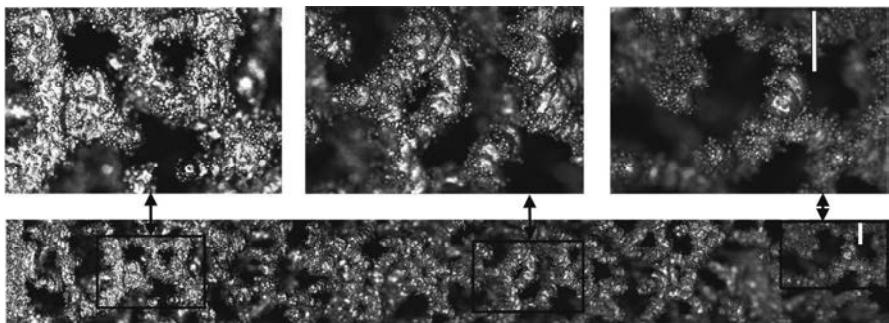


Bild 9: Probenkörper mit sich kontinuierlich verändernden Balkendicke und Porosität
(Lichtmikroskopische Aufnahmen, punktuelle Vergrößerung oben, weiße Messstab-
balken mit Länge 500 µm) [15]

Werkzeug zur Herstellung der Bandscheibenimplantat-Prototypen

Um eine patientenoptimierte Bandscheibentotalendoprothese in Losgröße Eins wirtschaftlich herstellen zu können wurde ein möglichst einfaches, aber flexibles Werkzeugkonzept entwickelt. Die personalisiert gesinterten Endplatten werden in ein zweiteiliges PTFE-Inlay (Weiß) eingeklemmt, dessen Innenkontur - falls notwendig - jeweils passend konturiert wird (siehe Bild 10). Inlay und Endplatten werden dann in eine zweiteilige Stempelplatte platziert und in eine Hülse eingebracht. Um Endplatten mit unterschiedlichen Höhen verarbeiten zu können wurde ein genügend großer Freiraum zwischen den eingelegten Hartkomponenten (in Bild 11 beige dargestellt) und den Stempeln (in Bild 11 rot und grün) vorgesehen.



Bild 10: Personalisierte Implant-Endplatte im angepassten PTFE-Inlay (Weiß) [18]

Der Rest des Werkzeugs bleibt unverändert und funktioniert als eine Art Stammform zur Fertigung geometrisch unterschiedlicher patientenspezifischer Implantate (siehe Bild 11).

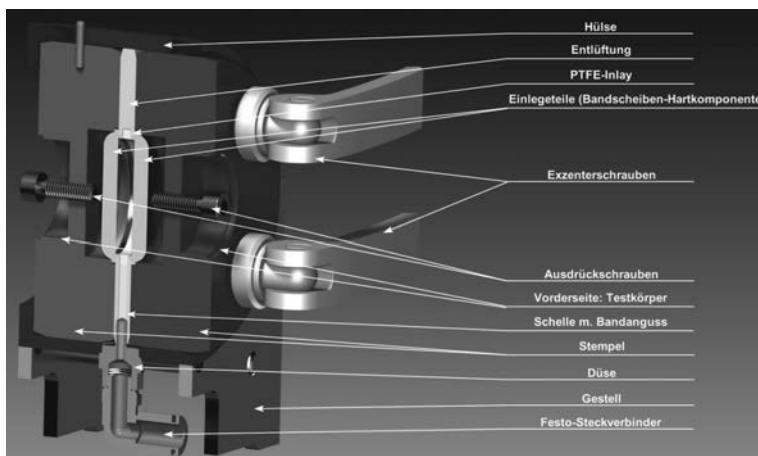


Bild 11: Werkzeugkonzept zur Herstellung der Bandscheinbentotalendoprothesen in Losgröße Eins [18]

Nach dem Einlegen der Endplatten (in Bild 11 beige dargestellt) wird das Werkzeug zusammengebaut, in eine Vakuumkammer überführt und anschließend dort der Zwischenraum über die Festo-Steckverbindung (grau) mit der gewählten Silikonkomponente gefüllt. Nach Ausreagieren des Silikons in einem Ofen kann das Implantat aus dem Werkzeug entformt werden. Ein Prototyp des Implantats ist in Bild 12 dargestellt.

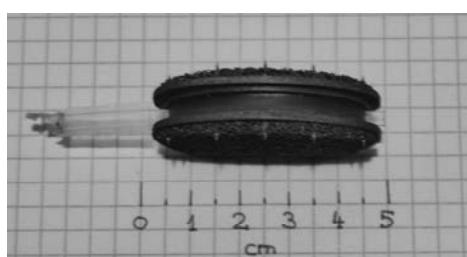


Bild 12: Personalisiertes Bandscheibentotalendoprothese mit Anguss [18]

Zu erkennen ist die Silikonzwischenschicht zwischen den beiden Endplatten und dem links herausstehenden Angusssystem, das an dem Prototypen belassen wurde. Am Rand der Endplatten sind Spikes zu erkennen, die eine Primärfixation des Implantats direkt nach der Operation sicherstellen.

Diskussion und Ausblick

Auf Basis von CT-Daten des Patienten ermöglicht das vorgestellte Konzept eine patientenspezifische Versorgung mit einer bewegungserhaltenden Bandscheibentotalendoprothese. Die Geometrie und Topographie der angrenzenden Wirbelknochen kann bei der Gestaltung der Endplatten berücksichtigt werden, um eine optimale, flächige Anpassung zwischen Implantat und Knochen zu gewährleisten. Die Oberfläche der Endplatten lässt sich über das Metall-Lasersintern (hier mit einer Titanlegierung) variabel offenporig und mit unterschiedlichen mechanischen Kennwerten gestalten. Dies erleichtert zum einen die Osseointegration des Implantats und kann zum anderen dem Stress Shielding, und der damit ggf. einher gehenden Lockerung des Implantats, vorbeugen.

Kritisch zu hinterfragen sind die anhaftenden Pulverrickstände an den gesinterten Gitterstrukturen. Diese lassen sich in tieferen Bereichen nur unzureichend entfernen, was bei der Ablösung nach der Implantation zu schwerwiegenden Komplikationen führen kann. Forschungsbedarf besteht hinsichtlich einer besseren Anbindung der Rückstände oder alternativ der Gestaltung von offenen Strukturen, die auch im Inneren gut für eine Reinigung zugänglich sind. Schlussendlich ist wünschenswert, dass mehr Kunststoffpulver mit den entsprechenden Zulassungen verfügbar sind, um patientenangepasste Implantate im Lasersinter-Verfahren entwickeln zu können. Ob die mechanischen Kennwerte, die bei Kunststoffen gegenüber Metallen in der Regel näher an denen von Knochen liegen, dann ausreichen, hängt vom Anwendungsfall ab und bleibt zu überprüfen.

Literatur

- [1] Raspe, T., Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Heft 53: Rückenschmerzen, 1. Auflage, Robert Koch Institut, Berlin, 2012, S. 13
- [2] Drake, R.L., Vogl, W., Mitchell, A.W.M., Rücken. In: Gray's Anatomie für Studenten, (Hrsg.), Urban & Fischer Verlag, München, 2007, S. 8
- [3] Wiesmann, M., Bandscheiben. In: Atlas Klinische Neuroradiologie, Wiesmann M., Linn J., Brückmann H. (Hrsg.), Springer Berlin Heidelberg, 2014, S. 29-30
- [4] Wiesmann, M., Nikoubashman, O., Bandstrukturen der Wirbelsäule. In: Atlas Klinische Neuroradiologie, Wiesmann M., Linn J., Brückmann H. (Hrsg.), Springer Berlin Heidelberg, 2014, S. 35-36
- [5] Panjabi, M.M., White, A.A., Physical Properties and Functional Biomechanics of the Spine. In: Clinical Biomechanics of the Spine, (Hrsg.), J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1990, S. 1-84
- [6] Manthey, M., Wintermantel, E., Implantate für den Bandscheibenersatz (Stand 1993), In: Wintermantel, E., Ha, S.-W. (Hrsg.), Medizintechnik, 5. Ed., Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 2009, S. 1739-1751
- [7] Bonél, H.M., Lingg, G.M., Musukuloskelettales System 3 - Systematische Skeletterkrankungen, Erkrankungen der Gelenke. In: Handbuch der diagnostischen Radiologie, Stäbler A. (Hrsg.), Springer Berlin Heidelberg, 2005, S. 356-418
- [8] Grifka, J., Kuster, M., Orthopädie und Unfallchirurgie - Für Praxis, Klinik und Facharztprüfung, Springer Berlin Heidelberg, 2011
- [9] Wiesmann, M., Degenerative Erkrankungen. In: Atlas Klinische Neuroradiologie, Wiesmann M., Linn J., Brückmann H. (Hrsg.), Springer Berlin Heidelberg, 2014, S. 111-156
- [10] Krämer, R., Matussek, J., Theodoridis, T., Bandscheibenbedingte Erkrankungen: Ursachen, Diagnose, Behandlung, Vorbeugung, Begutachtung. 6, Georg Thieme Verlag, 2013

- [11] Haschtmann, D., Ferguson, S., Spinal Instrumentation. In: Spinal Disorders, Boos N., Aebi M. (Hrsg.), Springer Berlin Heidelberg, 2008, S. 67-90
- [12] Zigler, J. E., Burd, T.A., Vialle, E. N., et al., Lumbar spine arthroplasty: early results using the ProDisc II: a prospective randomized trial of arthroplasty versus fusion. Journal of spinal disorders & techniques, 16 (4), 2003, S. 352-361
- [13] Riner, M., Aktuelle Entwicklungen – Orthopädische Implantate. In: Wintermantel, E., Ha, S.-W. (Hrsg.), Medizintechnik, 5. Ed., Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 2009, S. 1637-1666
- [14] Li, Y., Yang, C., Zhao, H., et al., New Developments of Ti-Based Alloys for Biomedical Applications. Materials, 7 (3), 2014, S. 1709-1800
- [15] Krabusch, J., Untersuchung der SLM-Strukturen im Rahmen einer mechanisch optimierten Osseointegrationsstruktur, unveröffentlichte Bachelorarbeit, 2014, TU München
- [16] Mayer, J., Blum, J., Wintermantel, E., Grundlagen des Tissue Engineering. In: Medizintechnik: Life Science Engineering, Wintermantel, E., Ha, S.-W. (Hrsg.), Springer, Berlin, 2009, S. 373-386
- [17] Bullemer, C., Bandscheiben-Totalersatz – Konzeption und Konstruktion der Hartkomponente für Osseointegration und kontinuierlichen Hart-Weich-Übergang durch Direkt-Metall-Lasersintern, unveröffentlichte Semesterarbeit, 2014, TU München
- [18] Söllinger, G., Prototypenwerkzeug für ein Bandscheibenimplantat: Konzeption, Fertigung und Validierung, unveröffentlichte Bachelorarbeit, 2014, TU München

Funktionalisierte Mikroformschlüsse

Projektilinjektionstechnik für Flüssigsilikonkautschuk

Prof. Dr.-Ing. Ch. Hopmann, Dipl.-Ing. D. Kaltbeitzel,
Institut für Kunststoffverarbeitung an der RWTH Aachen, Aachen

Kurzfassung

Medienführende, kapillare Formschlüsse finden heute in vielfältigen Anwendungsgebieten der Medizin wie in der Diagnostik, der Wirkstoffgabe und der Biotechnologie Einsatz. Diese werden derzeit als extrudierte Schläuche aus Siliconen produziert, die aufwendig montiert werden müssen. Formschlüsse werden heute segmentweise aus Thermoplasten hergestellt, die in mehreren lohnkosten- und zeitintensiven nacheinander geschalteten Arbeitsschritten zu einem Schlauchsystem zusammengefügt werden.

Als Ersatz für die konventionellen Fertigungsverfahren bieten sich die Spritzgießsonderverfahren der Gas- und Projektilinjektionstechnik (GIT und PIT) an. Bei diesen wird die Schmelze in eine Werkzeugkavität gespritzt und anschließend die schmelzeförmige Seele des Bauteils verdrängt. Zur Schmelzeverdrängung wird bei der GIT ein Gas injiziert. Bei der PIT wird zusätzlich ein Projektil eingelegt, welches mittels des Fluids durch das Bauteil getrieben wird. Es konnte für standard- und schnellvernetzende Flüssigsilikonkautschuk (LSR) simulativ gezeigt werden, dass Kavitäten mit 1 mm und 2,8 mm Außendurchmesser mit dem Verfahren hergestellt werden können. Darauf aufbauend wurde ein modulares Werkzeug entwickelt und gebaut, welches konstruktiv für die GIT und PIT ausgelegt ist und die thermischen sowie rheologischen Anforderungen der LSR-Verarbeitung erfüllt. Die hinsichtlich der Restwanddicken untersuchten Bauteile zeigen an Umlenkungen eine zu erwartende Verjüngung der Restwanddicke am Innenradius. Im Vergleich zur Verzögerungs- bzw. Vorvernetzungszeit zeigen der Fluideindruck und die Werkzeugwandtemperatur nur einen geringen Einfluss auf die Restwanddickenverteilung. Des Weiteren ist beim Einsatz eines Projektils (PIT) die deutliche Abhängigkeit vom Durchmesser der kugelförmigen Projektile erkennbar bei vergleichbaren Prozessparametern zur GIT. Bei der GIT ist insbesondere ein Einfluss der Verzögerungszeit auf die erzielbare Restwanddicke zu beobachten.

1. Einleitung

Der Einsatz von Kunststoffen in der Medizintechnik reicht von Verpackungen und Einwegartikeln über medizinische Geräte bis zu Implantaten [1]. Für den Transport unterschiedlicher Flüssigkeiten und Gase kommen in Medizinprodukten häufig Kunststoffmedienleitungen zur Anwendung. Transportfluide, die besondere Anforderungen an das Kontaktmedium stellen, sind z. B. Atemgase, Narkosemittel, pharmazeutische Wirkstoffe oder Körperflüssigkeiten. Die hohen Anforderungen an Medienleitungen für den Einsatzbereich am oder im menschlichen Körper, wie

- hohe chemische Beständigkeit
- gute Sterilisierbarkeit
- sehr gute Biokompatibilität
- gute Temperaturbeständigkeit und Kälteflexibilität
- halogenfreiheit
- UV-Beständigkeit

werden in hohem Maße durch die Materialeigenschaften von Siliconkautschuken erfüllt [2, 3]. Siliconkautschuk bzw. Flüssigsilikonkautschuke (LSR) zur Verarbeitung im Spritzgießen sind Werkstoffe, die meist unter Wärmezufuhr chemisch vernetzen und somit stabile, elastische Formteile hergestellt werden können.



Bild 1: links: Dosierschlauch für Inhalator (Thermoplast) [Raumedic], rechts: Siliconaufsatz für Phakoemulsifikation und deren Anwendung (rechts oben) [Geuder]

Medienleitungen für die Anwendung im klinischen Bereich werden in vielen Fällen mit dem Extrusionsverfahren aus siliconbasierten Elastomeren gefertigt. Die eingeschränkte gestalterische Freiheit beim Extrusionsverfahren aufgrund der kontinuierlichen Formgebung erfordert häufig zusätzliche Arbeitsschritte zur Funktionalisierung, wie die Konfektionierung und Umformung der Schläuche. Das Spritzgießen von funktionsintegrierten Siliconprodukten, kann

bislang aufgrund von zu komplexen Werkzeuganforderungen, wie Umlenkungen mit Radien nicht realisiert werden. Deshalb werden für solche Anwendungen aus alternativen thermoplastischen Materialien eingesetzt (Bild 1, links). Einfache gerade Geometrien wie ein Silliconaufsatzt zur Phakoemulsifikation (Fa. Geuder, Heidelberg) stellen nur kleine Herausforderung für die Werkzeugtechnik dar (Bild 1, rechts unten), sind jedoch u.U. Kompromisse zwischen gewünschter Funktionalität und Herstellbarkeit. Weiterhin sind Schläuche aus Silicon oder Thermoplast mit Durchmessern im Bereich unter 5 mm mit geringen Wanddicken von < 1 mm meist nicht knickstabil, wodurch die Realisierung geringer Umlenkradien erschwert wird. Den hervorragenden Materialeigenschaften stehen derzeit reduzierte konstruktive Möglichkeiten und ein hoher Fertigungsaufwand gegenüber.

Die Fluidinjektionstechnik, ein etabliertes Sonderverfahren des Spritzgießens, ermöglicht eine hochintegrierte Fertigung komplex geformter Medienleitungen in nur einem Arbeitsschritt. Im Gegensatz zu der oben beschriebenen konventionellen Herstellung von Schläuchen unterliegt die gestalterische Freiheit bei diesem Spritzgießsonderverfahren weniger Einschränkungen.

Für die Verarbeitung von thermoplastischen Kunststoffen ist die Fluidinjektionstechnik ausgereift und bei der Herstellung komplexer Medienleitungen mit einer hohen Reproduziergenauigkeit in der Industrie etabliert [4]. Thermoplaste weisen jedoch für die klinische Anwendung gewisse Defizite hinsichtlich ihrer Materialeigenschaften (chemische Beständigkeit, Biokompatibilität) auf. Es ist daher zielführend, das Fluidinjektionsverfahren auf die Verarbeitung von Flüssigsilikonkautschuken (liquid silicon rubber, LSR) zu übertragen, um Medienleitungen mit kleinsten Durchmessern (< 3 mm) für medizinische Zwecke herzustellen.

2. Fluidinjektionstechnik

Die Fluidinjektionstechnik bezeichnet alle Verfahren, bei denen durch die gezielte Injektion eines gasförmigen oder flüssigen Mediums während des Spritzgießprozesses partielle Hohlräume in einem Bauteil erzeugt werden. Für thermoplastische Materialien ist das Verfahren seit den 1980er Jahren etabliert und wird für eine Vielzahl von Anwendungen in der Industrie eingesetzt. Als Injektionsmedium werden Gase, wie Stickstoff (Gasinjektionstechnik, GIT) oder Wasser (Wasserinjektionstechnik, WIT) verwendet [5]. Durch die Vorlage eines Projektils (Projektilinjektionstechnik, PIT) kann eine gleichmäßige Hohlraumausbildung und Wanddicke über die gesamte Bauteillänge erreicht werden. Die Ausbildung der Restwanddicken im Gasinjektionsprozess wird hingegen durch die rheologischen Materialeigenschaften bestimmt. Die Gasblasenausbreitung wird dabei durch die Schmelzeelastizität und die Strukturviskosität beeinflusst. Weiterhin hat der Vernetzungsfortschritt des LSR im Formteil einen

Einfluss auf die Restwanddicke. Die Geschwindigkeit der Gasblase hängt mit dem Fließwiderstand zusammen, der unmittelbar mit der Scherviskosität der Schmelze verbunden ist [6]. Die PIT bietet sich insbesondere aufgrund eines robusten Prozesses mit kurzen Zykluszeiten, hoher Funktionsintegration und definierter Wanddicken für die Herstellung medizinischer Mikroformschläuche an [7]. Für die Medizintechnik ist die Fertigung im Reinraum bzw. die Vermeidung von Kontaminationen mit anderen Medien notwendig. Aus diesem Grund ist für die Adaption der Siliconverarbeitung in der Medizintechnik nur die GIT bzw. die PIT mit Gas als Injektionsmedium zielführend, um eine Verunreinigung mit nichtsterilem Wasser zu vermeiden.

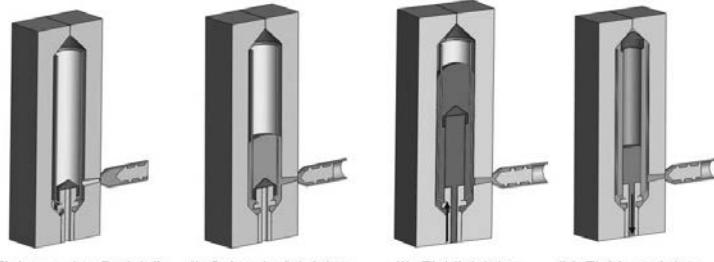


Bild 2: Schematische Darstellung des Prozessablaufes der PIT

In Bild 2 ist der schematische Ablauf der PIT im Werkzeug dargestellt. Grundsätzlich erfolgt zuerst eine teilweise oder ganze Füllung der Kavität mit der Kunststoffschmelze. Durch Einfrieren bei thermoplastischen Kunststoffen oder durch Anvernetzen bei Elastomeren bildet sich an der Werkzeugwand um die schmelzflüssige Bauteilseele eine erstarre bzw. vernetzte Randschicht. Das injizierte Fluid verdrängt anschließend den schmelzflüssigen/unvernetzten Formteilkern oder führt durch einen Aufblasvorgang zur vollständigen Ausformung des Bauteils [8].

Bei der Werkzeugauslegung der PIT für LSR ist der niedrigviskose Charakter der Schmelze während des Einspritzvorganges zu berücksichtigen. Dies ist eine Besonderheit im Materialverhalten der Elastomerarverarbeitung im Vergleich zur Thermoplastverarbeitung. Insbesondere die Trennebene und der Injektorinnenraum sind gegen eindringende unvernetzten Materialien abzusichern. Herkömmliche Gasinjektoren in Kleinstauführung für die thermoplastische Anwendung werden zur Kavitätsseite mit einem Ringspalt abgedichtet. Dieser ist so dimensioniert, dass der Injektorinnenraum schmelzedicht abgeschlossen ist, das Injektionsgas dagegen durchströmen kann [9]. Auf elastomere Werkstoffe ist diese Injektorbauart nicht übertragbar, da der Ringspalt durch die niedrige Verarbeitungsviskosität und die Vernetzungsre-

aktion dauerhaft verschlossen wird. Für die Gasinjektion ohne Projektil muss daher ein aktiv abdichtender Injektor entwickelt werden [6].

Zur verfahrenstechnischen Untersuchung der Technologie stellen die geometrischen Spezifikationen des Bauteils die Qualitätskriterien dar, um die Prozesseinflussgrößen zu untersuchen. In geraden Schlauchabschnitten und in definierten Umlenkwinkeln können die Restwanddicken, die Exzentrizität und die Ovalität des funktionellen Hohlraumes charakterisiert werden.

3. Materialauswahl

Grundsätzlich stehen verschiedene Formulierungen von LSR-Typen zur Verfügung, die sich insbesondere in der Vernetzungskinetik und den Verarbeitungstemperaturen unterscheiden. Für die Untersuchungen wird ein Standard-Zweikomponenten LSR für generelle Spritzgießanwendungen (Silopren 2040) und ein schnell vernetzendes Zweikomponenten LSR (Fast Cure, Silopren 2640, beide Momentive Performance Materials GmbH, Leverkusen) mit einer niedrigeren Viskosität, höherem Weiterreißwiderstand und insbesondere einer höheren Reaktivität zur Vernetzung im Vergleich zu Silopren 2040 betrachtet [10].

Es werden Prozesssimulationen durchgeführt, um die zur Verfügung stehenden Zeit bis der Übergang zur Nebenkavität einen Vernetzungsgrad erreicht hat, welcher eine Prozesssicherheit gewährleistet, abzuschätzen. Die Vernetzung wird für beide Materialien bei Werkzeugtemperaturen von 120 °C, 150 °C und 180 °C mit Cadmould 3D-F der Firma Simcon GmbH, Würselen, für einen Bauteildurchmesser von 1 mm (Kapitel 4) simuliert.

Hierbei zeigen sich bei hohen Temperaturen von 180 °C keine Unterschiede in der Vernetzungszeit von ca. 2 s. Bei der niedrigeren Werkzeugtemperatur (120 °C) hingegen sind für den gleichen Vernetzungszustand Zeiten von ca. 37 s (Silopren 2640) bzw. ca. 63 s notwendig.

Beide LSR-Typen lassen sich bei der simulativen Betrachtung im PIT/GIT-Prozess verarbeiten. Eine Verzögerungszeit von ca. 6 s bis 7 s bei 150 °C ist aus verfahrenstechnischer Beobachtungsweise ausreichend für eine Prozessfähigkeit der Materialien. Die Verzögerungszeit beschreibt die Zeit vom Beginn des Einspritzens bis zum Start der Gasinjektion, welche einen variierten Einfluss auf die Restwanddicke hat. Die Verzögerungszeit muss so gewichtet werden, dass das Projektil den Hohlraum ausformen kann, bevor das Material vollständig vernetzt.

4. Formteil- und Werkzeugauslegung

Das resultierende Versuchsbau teil mit Montageelement, verschiedenen Umlenkradien und der Nebenkavität ist in Bild 3 dargestellt. Die Kavitätseinsätze werden für mehrere Bauteil durchmesser, ausgehend von einer in allen Kavitäten identischen Mittellinie, erstellt, um eine breite verfahrenstechnische Untersuchung der Technologie sicherzustellen. Ein Montagelement, das ohne ein zusätzliches Einlegeteil während des Formgebungsprozesses an der Medienleitung abgeformt wird, ermöglicht die Verwendung des Erzeugnisses ohne weitere Konfektionierung. Dieser Ansatz ist bei thermoplastischen Medienleitungen die Regel und wird für das Versuchswerkzeug auf das Siliconspritzgießen übertragen.

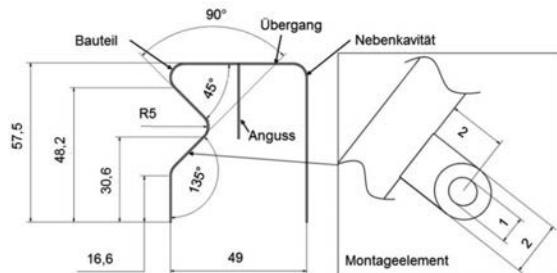


Bild 3: Abmessungen der neutralen Faser des Versuchsbau teils und des Montageelementes (mit gleichem Radius an allen Umlenkungen)

Für die Umsetzung der Durchmesservariation des Bauteils von 1 mm und 2,8 mm ist ein modularer Werkzeugaufbau für die Kavitätsplatten und eine leichte Montierbarkeit des Injektors notwendig. Des Weiteren muss die Injektortechnik für die GIT und PIT geeignet sein, wodurch in Kombination mit dem niedrigviskosen LSR ein Verschluss des Injektors gekoppelt mit dem Verschluss der Nebenkavität notwendig ist. Um einen geringen Fertigungsaufwand der hochpräzisen aktiven Injektoren zu realisieren, beschränkt sich der Aufbau auf eine radialwirkende Injektorkappe, die durch die Kavitätsplatte in die Trennebene ragt und mit einer Nadel verschlossen wird. Radialwirkende Injektoren zeichnen sich durch eine Umlenkung des Treibfluids innerhalb des Injektors aus, wodurch Turbulenzen entstehen können, was jedoch bei der GIT bzw. gasgetriebenen PIT nicht relevant ist (Bild 4). Der Vorteil des entwickelten Injektors und der Radialinjektoren liegt in einer kleineren Bauweise. Zur Positionierung eines kugelförmigen Projektils ist eine gängige Lösung in der Thermoplastverarbeitung ein kegelförmiger Sitz auf dem Injektor, welcher für die LSR-Verarbeitung übernommen wird (Bild 4).

Ein weiteres wesentliches Merkmal der Werkzeugkonzeption ist die Temperierung zur Vernetzung des LSR. Eine gleichmäßige Vernetzung über die gesamte Bauteillänge ist entscheidend für die Herstellung von Hohlräumen mit einer homogenen Querschnittsverteilung. Insbesondere bei dünnwandigen Medienleitungen mit weniger als einem Millimeter Wanddicke verhindert eine ungleichmäßige Vulkanisation entlang des Fluidfließweges eine einheitliche Verdrängung der Bauteilseele. Bei der Anwendung der PIT führt eine ungleichmäßige Vernetzung zu Engstellen und Aufweitungen, die das Projektil auf seinem Weg durch das Bauteil passieren muss. Diese Fehlstellen können zu einem Überholen durch das Treibfluid oder einem Steckenbleiben des Projektils führen. Der Wärmezustand muss über die ganze Aufheizphase bis in den Vernetzungsbereich gleichmäßig sein, wobei eine leicht verzögerte Vernetzung am Übergang zur Nebenkavität die Prozesssicherheit erhöht. Eine anderenfalls frühzeitige Vernetzung im Bereich der Injektorkappe oder dem Übergang zur Nebenkavität verhindert einen ungestörten Verdrängungsvorgang und muss daher vermieden werden.

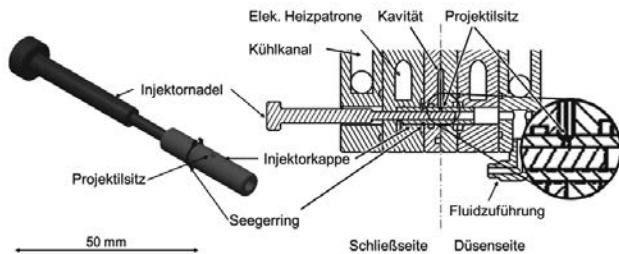


Bild 4: Injektorkonzept mit kegeligem Projektilsitz

Für die Beheizung des Werkzeugs sind zwei unterschiedliche Bauarten von Heizelementen denkbar. Klassische zylinderförmige Heizpatronen können ohne großen Kosten- und Fertigungsaufwand eingesetzt werden. Alternative zu diesem Konzept ist der Einbau von Wendelrohrpatronen möglich. Diese flexiblen Heizelemente lassen sich der Geometrie des Formnestes anpassen und erreichen somit einen gleichmäßigeren Wärmeeintrag im funktionalen Werkzeughbereich. Der Aufheiz- und Abkühlvorgang in der Kavitätsnähe unter Verwendung von Heizpatronen (HP) und Wendelrohrpatronen (WRP) wurde anhand einer Simulation mit der Software SigmaSoft der Firma SIGMA Engineering GmbH, Aachen, verglichen (siehe Bild 5).

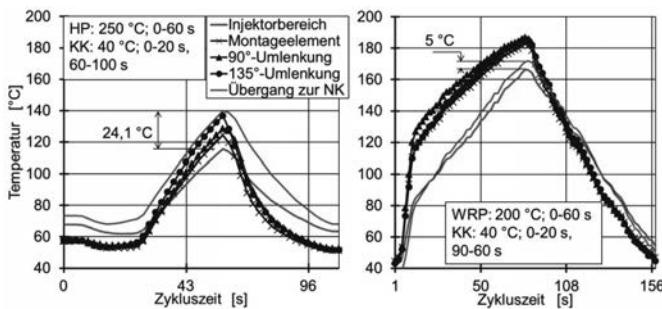


Bild 5: Simulierter Temperaturverlauf der Kavität mit Heizpatronen (links) und Wendelrohrpatrone (rechts) als Heizelement

Bei der Verwendung von Heizpatronen beträgt die größte Differenz zwischen den beiden entscheidenden Bereichen des Injektors und dem Übergang zur Nebenkavität $\Delta T = 24,1 \text{ }^{\circ}\text{C}$. Die höchste Temperatur wird dabei im Bereich des Überganges zur Nebenkavität festgestellt. Werden Wendelrohrpatronen eingesetzt, kann der Unterschied im Temperaturmaximum auf $\Delta T = 5 \text{ }^{\circ}\text{C}$ verringert werden.

Die umgesetzte Alternative des Werkzeugheizkonzeptes ohne kostenintensive WRP nutzt die hohe Wärmeleitfähigkeit von Kupfer von $400 \text{ W/(m} \cdot \text{K)}$ im Vergleich zu Werkzeugstahl von ca. $30 \text{ W/(m} \cdot \text{K)}$ aus, um eine gleichmäßige Wärmeverteilung an der Kavität zu erreichen. Durch die Verschiebung der Heizpatronen an die kavitätsferne Seite der Heizplatten wird für die Kavität eine gleichmäßige Wärmeverteilung erreicht (Bild 6).

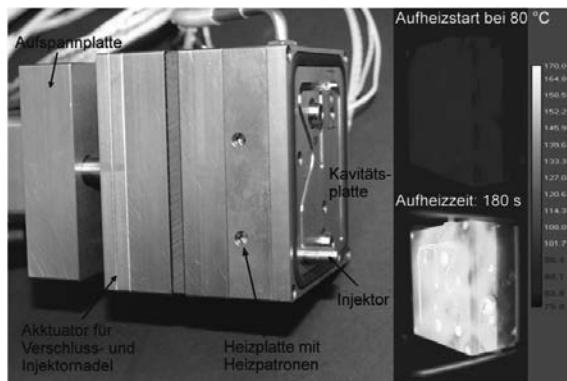


Bild 6: Schließseitiger Werkzeugaufbau und Aufheizvorgang auf $170 \text{ }^{\circ}\text{C}$

5. Verfahrensuntersuchungen zur Fluidinjektionstechnik

Für die Untersuchungen der Prozessparameter auf die Restwanddickenverteilung als primäres Qualitätskriterium sowie die Fließweglängen der Projektilen bei der PIT werden die beiden Materialen Silopren 2640 und 2040 (siehe Kapitel 3) verwendet. Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse sind mit einem Kavitätsdurchmesser von 2,8 mm durchgeführt worden. Als Projektilen kommen Edelstahlkugeln mit Durchmessern von 1,5 mm und 1,75 mm zum Einsatz. Des Weiteren wird auch die GIT ohne Projektil betrachtet, wobei immer Stickstoff als Treibfluid verwendet wird. Die untersuchten Prozessparameter mit jeweils angepassten Verzögerungszeiten an das verwendete Material sind in Tabelle 1 dargestellt. Die Anpassung der Verzögerungszeiten erfolgt beim Standardmaterial (Silopren 2040) auch an die jeweilige Werkzeugwandtemperatur, da anderenfalls keine Prozessfähigkeit gegeben ist.

Tabelle 1: Variationen der Prozessparameter

Werkzeugtemperatur	150 °C			165 °C			
Injectionsdruck	10 bar				30 bar		
Verzögerungszeit Silopren 2040	6,5 s	7,5 s	8,5 s	3,5 s	4,5 s	5,5 s	
Verzögerungszeit Silopren 2640	1 s		2,5 s		4 s		

6. Ergebnisse der Projektilinjektionstechnik

In Bild 7 sind die Fließweglängen für Silopren 2640 und Silopren 2040 für den Einsatz von 1,5 mm und 1,75 mm Projektilen dargestellt.

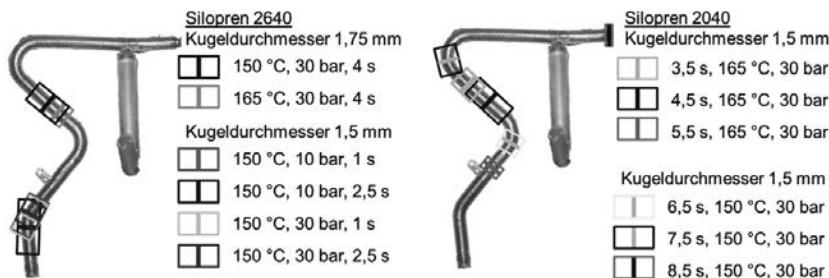


Bild 7: Fließweglängen der Projektilen in Abhängigkeit von Prozessparametern und Projektildurchmesser für Silopren 2640 und Silopren 2040

Für das schnellvernetzende Silopren 2640 zeigt sich beim Einsatz eines kleineren Projektils von 1,5 mm Durchmesser, dass nur sehr kurze Fließweglängen von ca. 10 mm erreicht werden. Hierbei sind keine signifikanten Unterschiede in der Variation der Prozessparameter ersichtlich. Tendenziell zeigt sich bei einer längeren Verzögerungszeit von 2,5 s und einem geringeren Injektionsdruck von 10 bar eine kürzere Fließweglänge im Vergleich zu einem höheren Injektionsdruck und kürzeren Verzögerungszeiten. Verzögerungszeiten von 4 s führen zu Fließweglängen von 0 mm des Projektils. Mit einem größeren Projektil von 1,75 mm ergibt sich ein deutlich längerer Fließweg von ca. 42 mm. Bei gleicher Verzögerungszeit von 4 s ein Einfluss der Werkzeugwandtemperatur erkennbar, der mittlere Fließweg ist bei 150 °C ca. 5 mm länger im Vergleich zu 165 °C Werkzeugwandtemperatur. Bei der Betrachtung des Standardmaterials (Silopren 2040) ist eine deutliche Abhängigkeit von der Verzögerungszeit bei sonst gleichen Prozessparametern festzustellen. Es zeigt sich, dass bei längeren Verzögerungszeiten von 5,5 s ein längerer Fließweg von ca. 50 mm erreicht wird als bei einer Verzögerungszeit von 3,5 s (ca. 25 mm). Bei einer Verzögerungszeit von 8,5 s und 150 °C Werkzeugwandtemperatur wird das Bauteil vollständig als Hohlkörper hergestellt.

In allen Bauteilen beider Materialien zeigt sich, dass die Projektils in der kontinuierlich vernetzenden Restwand stecken bleiben und das Treibgas die Projektil überholt. Die Vernetzungsgeschwindigkeit der Restwand führt zu einem sehr engen Prozessfenster oder Prozesspunkt, welcher für einen Projektildurchmesser optimal ist. Ein bestimmter Grad der Vernetzung der Restwand ist nötig, um ein Überholen des Treibfluides zu verhindern und gleichzeitig muss der Injektionsdruck genug Kraft auf das Projektil ausüben, um den Fließwiderstand durch die schmelzflüssige Seele und die Reibung an der Bauteilwand zu überwinden. Für das Silopren 2640 und kleine Projektildurchmesser ist dieser Zeitraum sehr gering in dem die beiden Bedingungen erfüllt werden können. Bei größerem Projektildurchmesser ist die zur Verfügung stehende Kraft des Projektils jedoch größer mit dem Resultat längerer Fließwege. Bei dem langsamer vernetzenden Silopren 2040 steht ein größeres Prozessfenster hinsichtlich der genannten Bedingungen zur Verfügung, so dass längere Fließwege erreicht werden können.

7. Ergebnisse der Gasinjektionstechnik

Bei der Verwendung der Gasinjektionstechnik ergibt sich für das Silopren 2640 über alle Prozesspunkte eine Verteilung der Restwanddicke (RWD) von minimal ca. 0,15 mm am Innendurchmesser und maximal ca. 0,8 mm am Außendurchmesser der der 135°-Umlenkung bei langer Verzögerungszeit von 4 s und niedrigem Injektionsdruck von 10 bar. Die Innendurchmesser ergeben sich zu minimal ca. 1,4 mm bei hohen Werkzeugwandtem-

peraturen (165°C) und langer Verzögerungszeit von 4 s. Die größten Durchmesser von ca. 2 mm werden bei niedrigen Werkzeugwandtemperaturen (150°C) und kurzer Verzögerungszeit von 1 s erreicht. Der Injektionsdruck beträgt jeweils 30 bar.

In Bild 8 sind beispielhaft die Restwanddicken für die 90° -Umlenkung (links) und die anschließende Gerade (rechts) dargestellt. Generell steigt die Restwanddicke bei zunehmender Verzögerungszeit, da die Vernetzung weiter fortgeschritten ist. An der 90° -Umlenkung ist die RWD des Innenradius (Wandposition 0°) grundsätzlich geringer als am Außenradius, da das Treibfluid den Weg des geringsten Widerstandes wählt. Ein Einfluss der Werkzeugwandtemperatur auf die RWD ist am Innenradius nicht signifikant. Am Außenradius ergibt sich eine Tendenz zu geringerer RWD bei höherer Werkzeugwandtemperatur und gleicher Verzögerungszeit.

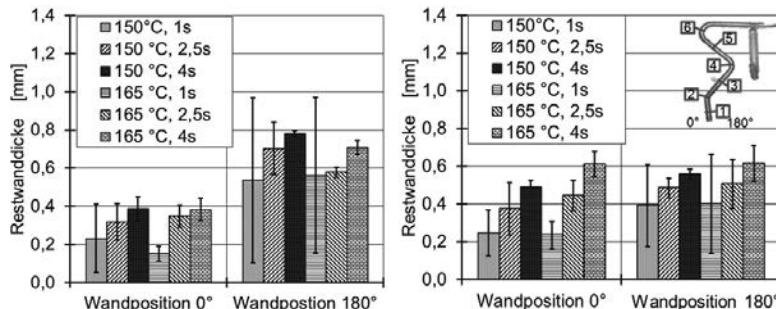


Bild 8: Restwanddickenverteilung an der 90° -Umlenkung, Messpunkt 4 (links) und der anschließenden Geraden, Messpunkt 5 (rechts) bei einem Injektionsdruck von 30 bar

Bei Verzögerungszeiten von 1 s zeigt die RWD sowohl in der Umlenkung sowie in der Geraden eine große Streuung. Dies ist auf eine unzureichende Vernetzung bzw. den Beginn der Vernetzung zurückzuführen. Im geraden Abschnitt zeigt sich, dass erst bei fortgeschrittener Vernetzung, d.h. höherer Werkzeugwandtemperatur und längerer Verzögerungszeit eine gleichmäßige RWD-Verteilung vorliegt. Die Prozessparameter mit geringerem Vernetzungsgrad lassen eine Beeinflussung der RWD durch die vorherige Umlenkung und den daraus resultierenden Strömungszustand des Treibfluids zu. D.h. eine extreme Ablenkung des Treibfluids in der Umlenkung zum Innenradius ist bis zum Messpunkt 5 nicht wieder zentriert, wie beispielsweise bei 165°C und 1 s Verzögerungszeit. Die Bauteile aus der GIT sind grundsätzlich alles vollständig ausgeformt.

8. Zusammenfassung

Die Adaption der Fluidinjektionstechnik für Siliconformschläuche mit Durchmessern bis 2,8 mm im Bereich der Medizintechnik erfordert Anpassungen der Werkzeug-, Injektor und Prozesstechnik.

Zur systematischen Untersuchung ist eine Modularität der Kavitäten für unterschiedliche Bauteildurchmesser notwendig. Zudem werden zur Berücksichtigung der Kleinstdurchmesser Werkzeugfunktionalitäten des Mikrosiliconspritzgießens wie eine Entlüftung/Vakuumierung und eine konturnahe variotherme Temperierung integriert.

Die Injektortechnik berücksichtigt die Verarbeitung von Silicon hinsichtlich eines aktiven Verschlusses und einer radialen integrierten Bauweise, um insbesondere eine Vernetzung im Injektor zu verhindern und eine schnelle Montierbarkeit der verschiedenen Kavitäten zu gewährleisten. Durch den aktiven Verschluss des Injektors und einen kegelförmigen Gasauslass kann dieser auch als Projektilsitz für die PIT und als GIT-Injektor genutzt werden und stellt eine bauraumsparende Konstruktionsvariante für Miniaturinjektoren dar.

Für die Prozessuntersuchungen stehen zwei LSR-Typen zur Verfügung. Diese unterscheiden sich insbesondere in der Verarbeitungsviskosität und der Vernetzungsgeschwindigkeit. Mit der PIT konnten für den langsamer vernetzenden LSR-Typ vollständig ausgeformte Hohlkörper hergestellt werden. Das schnellvernetzende Material zeigt eine große Abhängigkeit des Fließweges vom Projektildurchmesser. Mit der GIT konnten Innendurchmesser von 1,4 – 2 mm für den nominellen Außendurchmesser von 2,8 mm in Abhängigkeit der Prozessparameter realisiert werden.

9. Dank

Das IGF-Forschungsvorhaben (18045N) der Forschungsvereinigung Kunststoffverarbeitung wird über die AiF im Rahmen des Programms zur Förderung der industriellen Gemeinschaftsforschung und -entwicklung (IGF) vom Bundesministerium für Wirtschaft und Energie aufgrund eines Beschlusses des Deutschen Bundestages gefördert. Allen Institutionen gilt unser Dank.

10. Literatur

- [1] Wintermantel, E.; Ha, S.-W.: Medizintechnik. Life Science Engineering. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2008
- [2] Ledig, B.: Silicone rubber in medical applications. Rubber World 246 (2012) 5
- [3] Tomayer, A.; Dupard, D.: Understanding Silicone, From Starts to Finished Device. European Medical Device Technology 2 (2011) 6
- [4] Piazza, M.: Flexibilität nach Wunsch – Flexible Rohre mit WIT und PIT. In: Hopmann, Ch. (Hrsg.): Integrative Kunststofftechnik 2014. Aachen: Shaker Verlag, 2014
- [5] Hopmann, CH.: Verfahrensentwicklung zur Projektilinjektionstechnik (PIT). Abschlussbericht zum IGF-Forschungsvorhaben Nr. 16761 N, Institut für Kunststoffverarbeitung, RWTH Aachen 2013
- [6] Menges, G.; Michaeli, W.; Mohren, P.: Spritzgießwerkzeuge. München, Wien: Carl Hanser Verlag, 2007
- [6] Wehr, H.: Fluidinjektionstechnik im Elastomerspritzgießprozess. RWTH Aachen, Dissertation, 2002 – ISBN: 3-89653-964-7
- [8] Michaeli, W.; Brunswick, A.; Pohl, T.C.: Gas oder Wasser? Spritzgießen von Hohlkörpern durch Fluidinjektion. Kunststoffe 89 (1999) 9
- [9] Eyerer, P.; Elsner, P.; Knoblauch-Xander, M.; Riewel, A.: Gasinjektionstechnik. München, Wien: Carl Hanser Verlag, 2003
- [10] N.N.: Technical Datasheet Silopren 2650. Datenblatt, Momentive Performance Materials GmbH, Leverkusen. 2014

Strömung und Thermodynamik im Reinraum: Wunschdenken versus Realität

Prof. Dipl.-Ing. **P. Karlinger**, Hob sb ule Rosenheim;
Prof. Dipl.-Ing. **G. Dittel**, Dittel Engineering

Strömungen und Thermodynamik in der Technik

Stand der Technik:
Strömungsoptimierung in der Automobil- und Luftfahrtindustrie



Bild: BMW



Bild: DLR



Bild: BMW

Wie werden Anlagen analysiert und optimiert?



Bild: Oechsler

Thermodynamik in der Technik

Stand der Technik: Thermodynamische Prozesse in Wärmekraftanlagen

Kalorimeter:

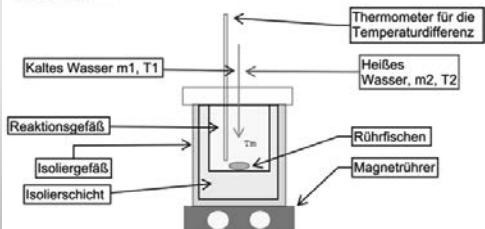


Bild: br.de

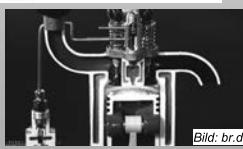


Bild: br.de

Wie werden Gebäude analysiert und optimiert?



Bild: Oechsler

Fragestellung bei der Reinraumplanung

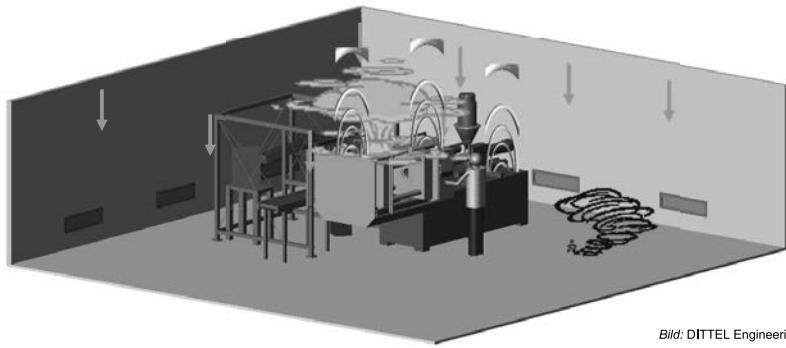
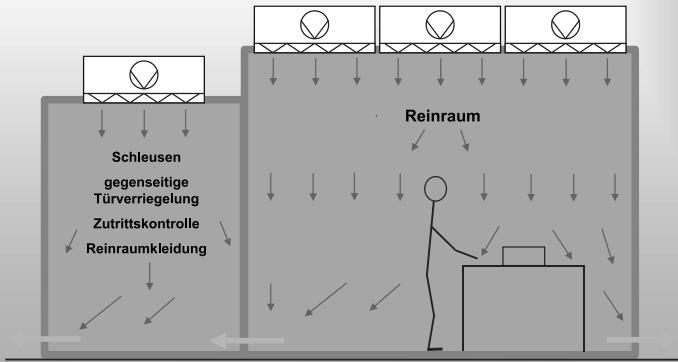


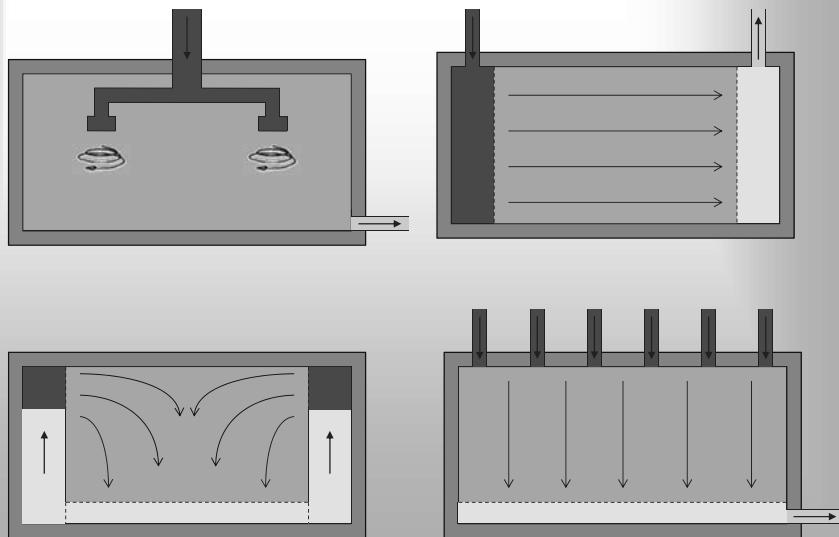
Bild: DITTEL Engineering

- Wie viel „Reinraum“ braucht das Produkt
- Wie viel Aufwand ist für die Anforderung nötig
- Mit welchen technischen „Tricks“ lässt sich die Anforderung umsetzen

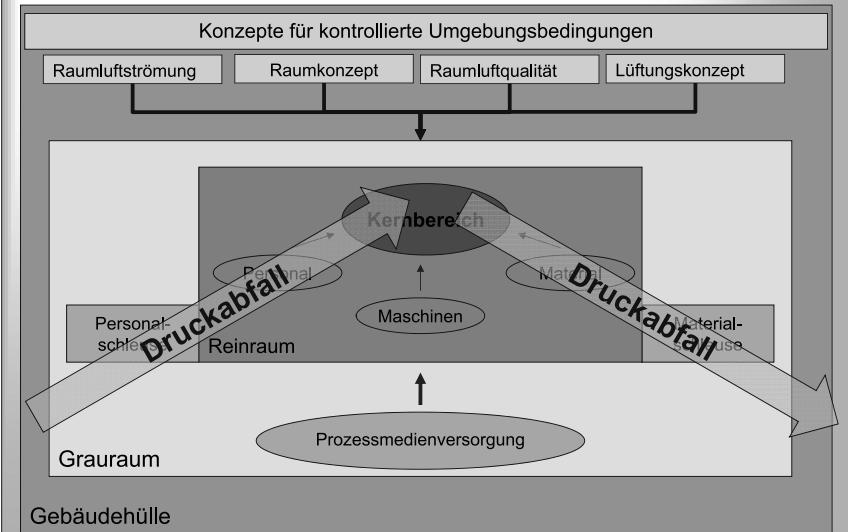
Aufbau von Reinräumen im Detail



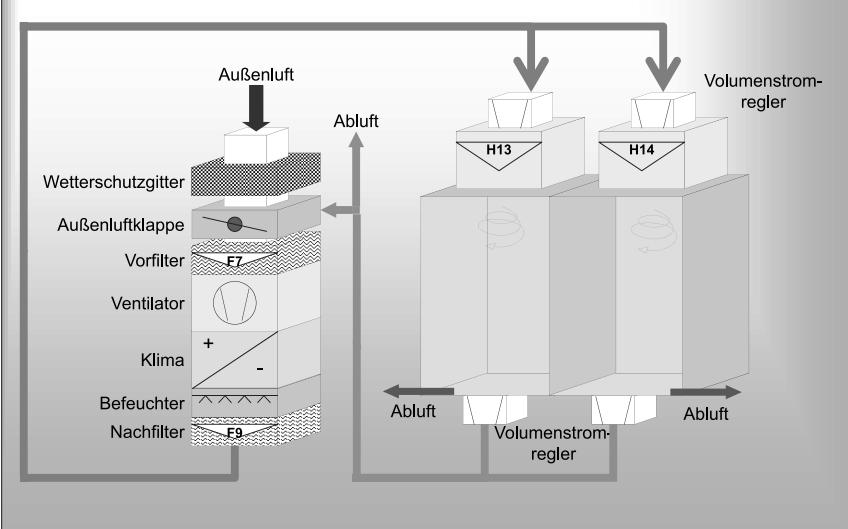
Luftführungskonzepte in Reinräumen



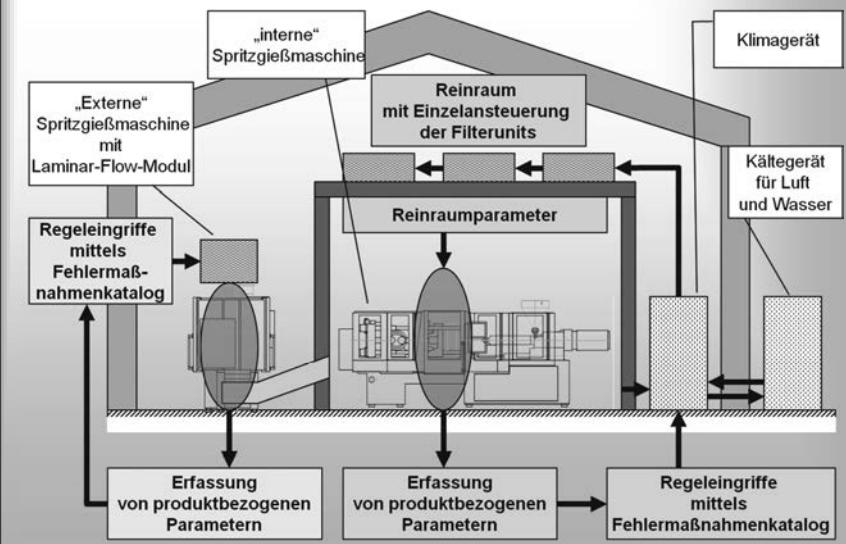
Das Grundkonzept von Reinräumen



Aufbau der „Lüftungsanlage“



Globales Luftmanagement - Möglich?



Strömungsanalyse mit Nebelgeneratoren



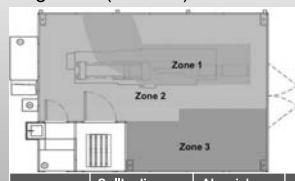
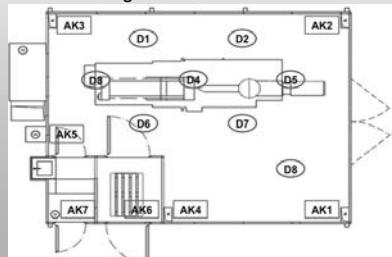
Die Zonenregelung

Umsetzung

- Jeder Drallauslass ist mit einem Luftpunktsensorenregler versehen
- Im Raum sind Partikelsensoren angebracht
- Die Drallauslässe werden über die Sensoren geregelt

Ergebnis

- Zonenregelung möglich
- Energieeinsparung bis zu 40% möglich
- Strömungen werden durch unerwartete Störgrößen (Mensch) stärker beeinflusst

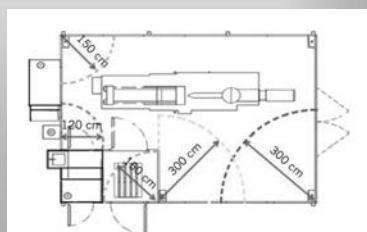
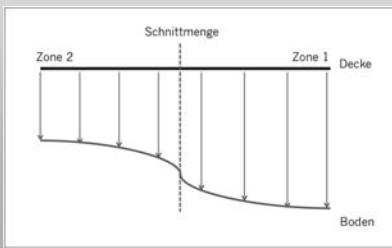


	Sollbedingung	Abweichung	Energieeinsparung
Klimagerät	22 °C	± 0,8 °C	21 %
Befeuchter	50 % r. F.	± 3,5 % r. F.	36 %
Ventilator	6.200 m³/h	± 40 m³/h	4,9 %

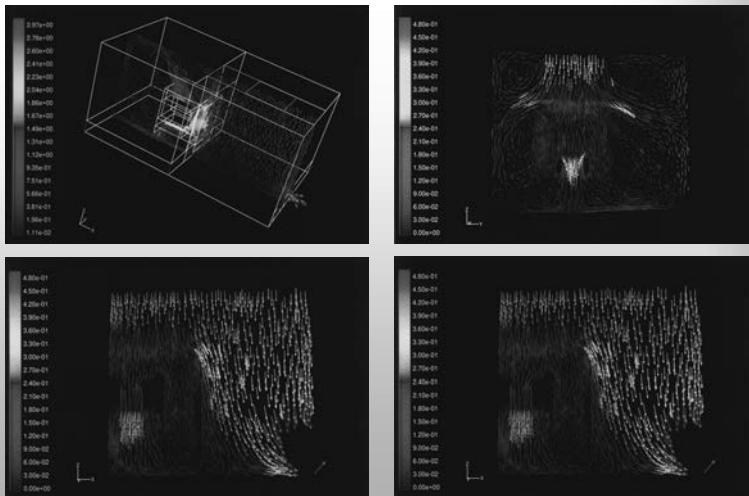
Achtung: Bis dato nicht qualifizierbar

Strömung ist eine dynamisch Prozessgröße

- Luftführungskanäle haben eine weitreichenden Einfluss auf das Strömungsbild
- Keine stricke Trennung bei Strömungen möglich
- Bewegte Produkte oder der Mensch stören die Strömung erheblich
- Temperaturen haben einen entscheidenden Einfluss auf die Strömungen

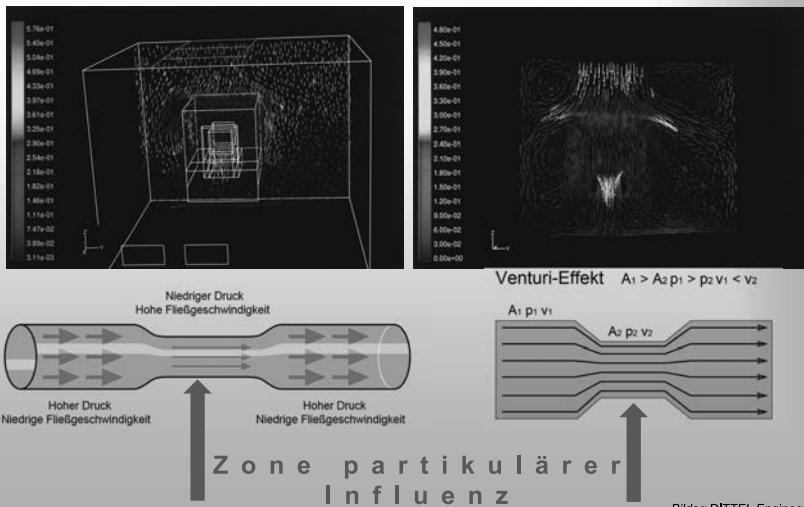


Strömung ist eine dynamisch Prozessgröße



Bilder: DITTEL Engineering

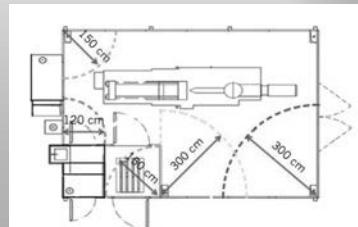
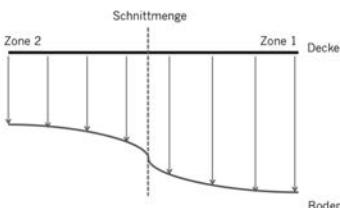
Der Venturi-Effekt



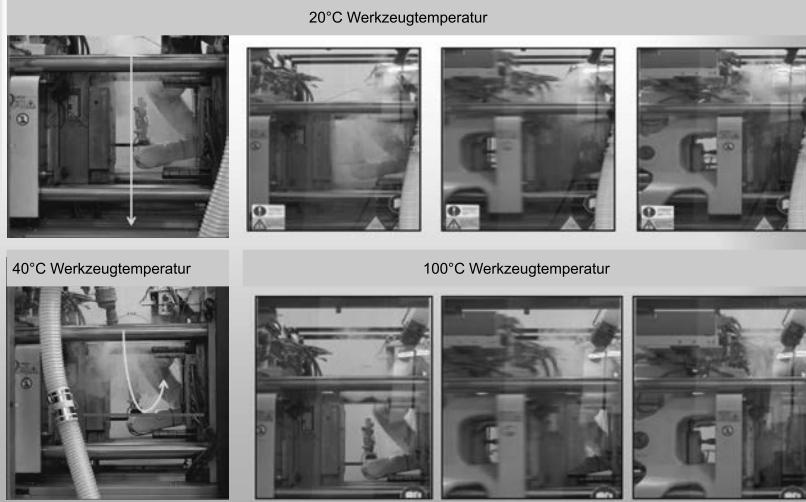
Bilder: DITTEL Engineering

Strömung ist eine dynamisch Prozessgröße

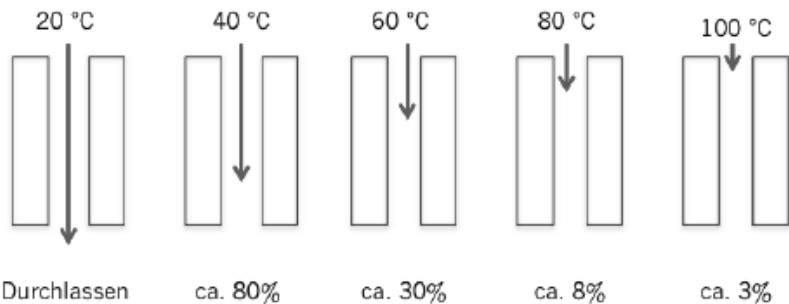
- Luftführungskanäle haben eine weitreichenden Einfluss auf das Strömungsbild
- Keine stricke Trennung bei Strömungen möglich
- Bewegte Produkte oder der Mensch stören die Strömung erheblich
- Temperaturen haben einen entscheidenden Einfluss auf die Strömungen



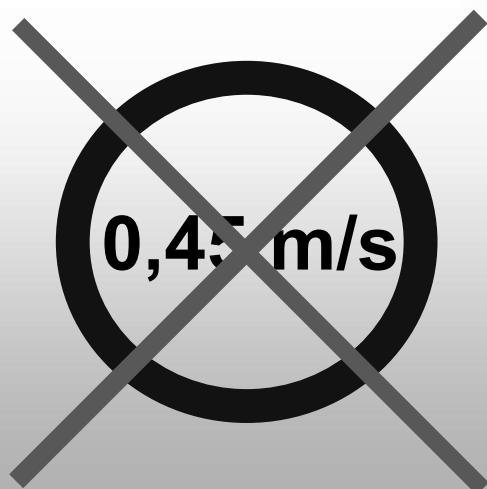
Temperatureinfluss von Strömungen



Maximale Luftdurchdringung bei unterschiedlichen Werkzeugtemperaturen

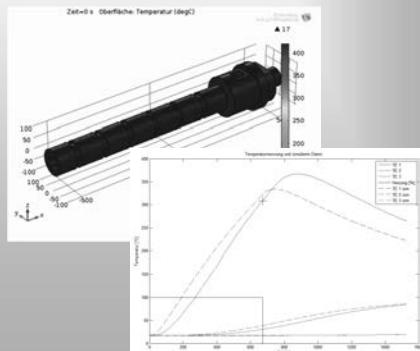
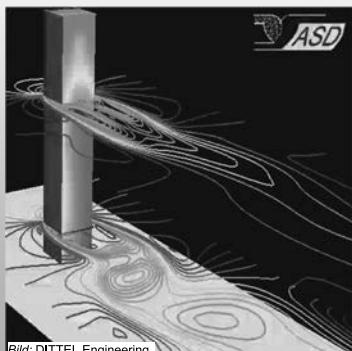


Die magische Zahl 0,45 m/s



Thermodynamische Simulation von Strömungen

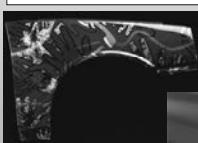
- Strömungssimulation heute Stand der Technik
- Berechnungszeiten leider noch sehr hoch
- Eingabeparameter und Randbedingungen beeinflussen die Ergebnisse in hohen Maße
- Dynamische Bewegungen noch nicht integriert (z.B. Handhabungssysteme)



Zusammenfassung

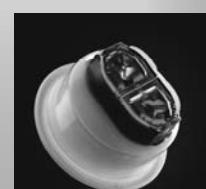
- Bei technischen Reinräumen kann mit intelligenten Lösungen und vertretbaren Regelaufwand ein hohes Einsparpotential erreicht werden
- Thermische Störgrößen, insbesondere durch Menschen sind nicht ausregelbar
- Für medizinische Reinräume sind die Regelsysteme bis dato nicht qualifizierbar – hier bedarf es noch weiterer Regelalgorithmen bzw. anderer Messverfahren für die Reinheit

Technischer-Reinraum



Bilder: Internet

Medizinischer-Reinraum
(Kontrollierte und regulierte Bedingungen)



Ein Hauch von Atem: Flüchtige Metaboliten in der Ausatemluft – Sensorkopfkissen und Funktionstextilien

Prof. Dr. J. I. Baumbach, Fakultät Angewandte Chemie,
Hochschule Reutlingen

Kurzfassung

Flüchtige Metaboliten in der Ausatemluft von Menschen können Hinweise auf verschiedene Erkrankungen, Krebs, Infektionen oder allgemein auf Stoffwechselveränderungen geben. Solche Veränderungen können krankheitsbedingt, ernährungsbedingt oder durch Medikamente oder legale oder illegale Drogen verursacht sein. Die Herausforderungen der Analytik liegen im extremen Spurenbereich (ng/L bis pg/L-Bereich) sowie in der Probenahme begründet. Für einen bettseitigen Einsatz sind laboranalytische Methoden kaum geeignet. Andererseits ist eine Integration der Probenahme in Kopfkissen oder andere Funktionstextilien realisierbar, so dass ein Patient möglichst lange zu Hause bleiben kann. Ein Ziel ist es von einer zeitgesteuerten Kontakt zu einem Mediziner zu einem ereignisgesteuerten, sprich bedarfsgesteuerten Kontakt zu gelangen. Ausatemluft hat darüber hinaus den Vorteil, ständig zur Verfügung zu stehen, so dass über Zeitreihen potentielle Querempfindlichkeiten reduziert werden können. Personalisierte Medizin wird nicht nur über den Einsatz von Kunststoffen für das Spektrometer und die Probenahmeelemente sondern auch durch direkte Integration von Kunststoffen in Funktionstextilien über die Detektion von Stoffwechselprodukten oder Medikamenten realisierbar. Erste Realisierungsbeispiele für erfolgreiche Anwendungen der Atemluftdiagnostik und offene Fragenstellungen werden beispielhaft vorgestellt.

1. Einleitung

Die Ionenmobilitätspektrometrie ist eine gasanalytische Methode, die analytisch zwischen Sensoren auf der einen Seite und Spektrometern auf der anderen angesiedelt ist. Ihre Vorteile liegen darin, auch komplexere Gasgemische als Sensoren erfolgreich vor Ort und on-line sowie bettseitig im Krankenhaus analysieren zu können. Ionenbeweglichkeitsspektrometer (IMS) sind vielen Flugreisenden schon einmal begegnet, meist ohne dass der Betroffene es weiß. Sie werden zur Detektion von Spuren von Sprengstoffen oder Drogen eingesetzt. Es sind weltweit mehr als 80.000 solche Geräte im

Einsatz. Die Laufzeit der aus den Analyten gebildeten Ionen wird bei Umgebungsdruck und häufig auch –temperatur bestimmt.

Die Ionenbeweglichkeitsspektrometrie ist *keine* Methode zur Identifizierung unbekannter Verbindungen in einem Gas, jedoch können unter bestimmten Bedingungen sehr niedrige Nachweisgrenzen (ng- bis pg-, ppm_v- bis ppt_v-Bereich) auch ohne Voranreicherung realisiert werden. Besonders attraktiv sind Kopplungen mit geeigneten gas-chromatographischen Säulen, so dass auch Gemischtrennungen innerhalb weniger Minuten durchgeführt werden können, womit sich das Feld potentieller Anwendungen deutlich erweitert hat. Mit miniaturisierten Systemen sind on-line und on-site Anwendungen kostengünstig realisierbar. Heute werden mehr als 600 verschiedene Analyten mittels solcher Spektrometer innerhalb von wenigen Minuten detektiert. Zeitreihen erlauben die Reduktion von Querempfindlichkeiten, z.B. aus der eingeatmeten Raumluft oder anderen externen Einflüssen, hier vor allem der Ernährung oder allgemein von Nahrungs- und Genußmitteln.

2. Methodenübersicht – Analytik für Stoffwechselprodukte

Während viele andere spektroskopische oder massenspektrometrische Verfahren nur mit vergleichsweise hohem finanziellen Aufwand für Geräte und qualifiziertes Personal betrieben werden können, sind für eine Reihe Problemstellungen, wie das Monitoring oder Fast Screening bestimmter, häufig gezielt ausgewählter Analyten kostengünstigere Systeme wünschenswert. Ausgewählte Problemlösungen, beispielsweise wenn Umgebungsluft als Trägergas in Frage kommt, und die Arbeitsweise bei Umgebungsdruck sind häufig Entscheidungsgründe für den Einsatz von IMS, manchmal spielen auch die vergleichsweise kurzen Analysenzeiten – ein Spektrum dauert weniger als 50 ms – eine Messung liegt im Minutenbereich eine Rolle.

Die Nachweisgrenzen von IMS liegen häufig deutlich unter der von massenspektrometrischen Systemen, wo häufig eine Voranreicherung erfolgen muss. Analog zu Massenspektrometern, die mit gas-chromatographischer Vortrennung arbeiten (GC/MS) wird im Gegensatz zu Lösungen am Flughafen meist ebenso eine gas-chromatographische Vortrennung eingesetzt, bei IMS häufig mittels sogenannter Multi-Kapillar-Säulen (MCC). Hierbei verlaufen rund 1.000 Kapillaren parallel und es wird eine ausreichende Trennleistung erreicht. Außerdem kann mit feuchter Luft gut umgegangen werden. Zusätzlich zur Driftzeit im IMS steht dann die Retentionszeit durch die gas-chromatographische Trennsäule als Parameter zur Verfügung. Es ergeben sich charakteristische, dreidimensionale sog. IMS-Chromatogramme – siehe Bild 1.

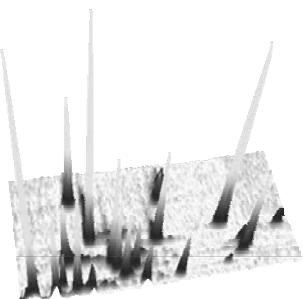


Bild 1: Beispiel eines IMS-Chromatogramms verschiedener Analyte in der Ausatemluft

Heute werden Anwendungen der IMS zur Raumluftüberwachung (z.B. im Deutschen Bundestag), bei medizinischen Fragestellungen (z.B. Atemluftdiagnostik bei der (Früh-)Erkennung von Krebs, Infektionen, Sepsis, Entzündungen, Medikamentenwirkung, Messungen von Ausatemluft oder über der Haut), zur Detektion von Metaboliten von Bakterien oder Krebszelllinien und immer häufiger zur Prozesskontrolle (z.B. gasisolierter Hochspannungsschaltanlagen, Fermentationsprozesse) und Lebensmittelqualitätsüberwachung (z.B. Olivenöle, Frischegrad) im Einsatz.

3. Anwendungsbeispiele

Bis heute ist es eine besondere Herausforderung, unter mehreren hundert bis tausend ausgeatmeten Analyten jene zu identifizieren, die unabhängig von anderen Stoffwechselprozesse, d.h. insbesondere unabhängig von der individuellen Ernährung eine bestimmte medizinische Frage zu beantworten. Manchmal kennt man die Frage auch nicht, sondern man möchte Gruppen von Merkmalen unterscheiden, Gesunde & Kranke, Raucher und Nichtraucher, Kaffeetrinker und Orangensafttrinker, Patienten mit einer Infektion und solche ohne selbige. Meist ist es jedoch zuerst die Frage, diejenigen – möglichst wenigen – Analyte zu finden, die diese spezielle Frage beantworten, ohne dass man den Konzentrationsbereich der Analyten und die jeweilige Matrix kennt.

Um sicher zu sein, dass ausgeatmete Stoffwechselprodukte z.B. dem Adeno-Karzinom der Lunge richtig zugeordnet werden können, wurde in einem Projekt an der Ruhrlandklinik Essen während der Bronchoskopie Luftproben direkt in der Lunge unter visueller Kontrolle über der Lungenseite mit einem Tumor mit jenen Proben der Nicht-Tumor-Seite des Patienten verglichen. Danach wurden jene Analyte gesucht, die die Unterscheidung realisieren, im konkreten Fall n-Dodecan als potentiellen Marker für Adeno-Karzinome.

Inzwischen konnten die Ergebnisse durch die St. Marianna School of Medicine, Kanagawa, Japan, bestätigt werden.

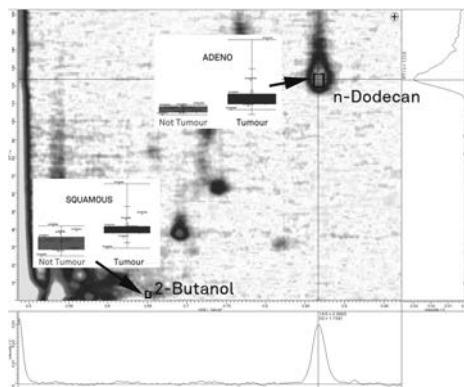


Bild 2: IMS-Chromatogramm (links), Einzelspektrum (unten) und Chromatogramm (rechts)
rechts oben: Signal von n-Dodecan als potentielllem Marker für Adeno-Karzinom
links unten: Signalposition von 2-Butanol als potentielllem Marker für Squamos-Karzinom
Einfügungen: zugehörige Box-and-Whisker-Darstellungen

In Bild 2 ist ersichtlich, dass z.B. das Adeno-Karzinon gut von der Nicht-Tumor-Seite unterschieden werden kann. Die Unterscheidungskraft ist beim Squamos-Karzinom geringer, da sich die Box-and-Whisker-Darstellungen etwas mehr überlappen.

Ein anderes aktuelles Beispiel ist die Detektion von Propofol, einem intravenösem Anästhetikum, in der Ausatemluft. Propofol wird in die Blutbahn gegeben und kann in der Ausatemluft eines Patienten z.B. im Operationssaal oder auf einer Intensivstation erfolgreich detektiert werden.



Bild 3: Bettseitiger Einsatz eines IMS (3) während der Anästhesie

Man erkennt unterhalb des Kopfes die Probenahmestelle für wenige mL Ausatemluft, in der Regel 1x pro Minute und diverse andere Kunststoffmaterialien und einen Filter, die zum Einsatz gelangen

Das Bild 3 zeigt, dass diverse Kunststoffmaterialien und Filter zum Einsatz kommen, so dass zahlreiche Inhaltsstoffe – im extremen Spurenbereich – auch von Kunststoffmaterialien selbst, potentiellen Weichmachern, Filtermaterial oder Beschichtungen herrühren können.

Propofol wird sowohl für die Einleitung, als auch für die Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie verwendet. Für Propofol gibt es heute lediglich spezielle computergestützte Spritzenpumpen, die die Konzentration im Blut aufgrund der Zufuhr und der demographischen Daten des Patienten berechnen. Die hinterlegten pharmakologischen Modelle haben eine Genauigkeit von ca. 20% bei gesunden Patienten. Bei Patienten mit Organ dysfunktionen besteht eine noch größere Abweichung. Das Problem einer adäquaten Dosierung von Propofol wird dadurch erschwert, dass dem Anästhesisten Informationen über die Konzentration der verabreichten Anästhesimittel am eigentlichen Wirkort nur eingeschränkt zur Verfügung stehen. Bei gasförmigen Anästhetika hingegen gehört es seit vielen Jahren zum Stand der Technik, die Konzentration am Ende der Ausatmung des Patienten – endtidal – zu bestimmen.

Mittels Ionenmobilitätsspektrometrie können neben einer kontinuierlichen Untersuchung der Ausatemluft mit entsprechenden Konzentrationsbestimmungen Messungen auch zeitlich getaktet mit kurzen Messintervallen von weniger als 60 s durchgeführt werden. Hier ist nicht nur die Messung selbst zu betrachten, sondern auch die geeignete Probenahme im Operationssaal. In Zusammenarbeit mit der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie des Universitätsklinikums des Saarlandes und der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes und der Dortmunder Firma B&S Analytik GmbH wurde nicht nur eine analytische Lösung zur Detektion von Propofol gefunden, sondern auch ein Mensch-Spektrometer-Interface so entwickelt, dass den Notwendigkeiten im Operationssaal während der Anästhesie entsprochen werden konnte. Im konkreten Fall setzt dies die Einbindung von anderen Meßsystemen wie EEG voraus, aber auch die zeitliche Markierung wesentlicher Schritte während einer Anästhesie. Die erreichte Nachweisgrenze erlaubt eine Propofoldetektion mittels IMS unterhalb von 1 ppt, m.a.W. es wird noch Propofol nachgewiesen, wenn die Patienten das Krankenhaus bereits schon wieder verlassen dürfen.

4. Funktionstextilien

Älter werdene Gesellschaft bedeutet auch es den Menschen zu ermöglichen, möglichst lange im heimischen Umfeld leben zu können – auch wenn der nächste Arzt weiter entfernt ist. Daher ist es eine Herausforderung, solche Systeme zu entwickeln, die eine nichtinvasive Probenahme – im Idealfall ohne weitere externe Hilfe – ermöglichen. Man kennt die Blutzuckermessung mittels wenigen Tropfen Blut. Eine völlig nicht-invasive Methode stellt die Atemluftdiagnostik dar. Atemluft steht ständig zur Verfügung, sei es der Ausatem selbst, aber auch die Haut und der Darm liefern gasförmige Stoffwechselprodukte an die Umgebung, selbst wenn man dies manchmal vermeiden möchte. Einbettseitiger Einsatz mit Integration der Probenahme oder gar von Sensoren oder miniaturisierten Spektrometern in Kleidung oder

Funktionstextilien würde es ermöglichen, zu einem Massenprodukt zu kommen.

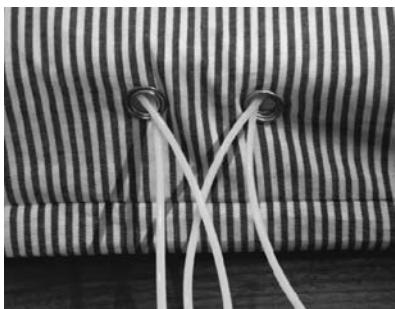


Bild 4: Probenahmesystem in einem Sensorkopfkissen für Atemluftdiagnostik

Gemeinsam konnten die Fakultäten Textil und Design und Anagewandte Chemie der Hochschule Reutlingen im Jahre 2015 zur Hannovermesse das erste Sensorkopfkissen mit integrierten Probenahmeschlüchen für Ausatemluft vorstellen, siehe Bild 4. Inzwischen wird an Probenahmestellen über das gesamte Bett in Bettwäsche integriert gearbeitet. Darüber hinaus ist auch das miniaturisierte IMS selbst Gegenstand von 3D-Druck-Aktivitäten für die Kunststoffteile. Eine Herausforderung bleibt die Vermeidung von zusätzlichen störenden Emissionen durch die verwendeten Kunststoffe, eine andere ist der Einsatz als Medizinprodukt im Kontakt mit Patienten und die kostengünstige Realisierung des Spektrometers selbst.

5. Zusammenfassung

Ionenbeweglichkeitsspektrometer erlauben die Detektion von gasförmigen Analyten im Spurenbereich bis hinab in den ng/L bis pg/L-Bereich innerhalb von Minuten auch in komplexen Gemischen. Für die Anwendung in der Medizin müssen neben der Probenahme auch die Fragen des konkreten Interfaces zum Prozess betrachtet werden, so dass ganzheitliche Lösungen neben der Tauglichkeit für einenbettseitigen Einsatz auch alle Erfordernisse als Mezinprodukt sowohl für das Spektrometer als auch für die Probenahme in Funktionstextilien erfolgreich nachweisen können. Dies schließt die Anwendungen für Kunststoffe unmittelbar ein.

Anforderungen an Medizinprodukte aus regulatorischer Sicht

M. Schäfer, Qualitätsmanagement und Produktzulassung in der Medizintechnik, Hechingen

**Kurzfassung des Vortrages bei der 8. VDI-Dreiländertagung
(Kunststoffe in der Medizintechnik)**

Inhalte

1. Was erwartet uns bei den neuen Europäischen MP-Verordnungen?
2. Ausgelagerte Prozesse und Lieferanten im Fokus der Regulierungen.
3. Besonderheiten der ISO 13485 im Vergleich zur ISO 9001.
4. Welche Veränderungen bringt die ISO 13485:2016?
5. Welche Chancen bieten sich?

Anmerkung des Autors: Der Vortrag bezieht sich auf den öffentlichen Kenntnisstand zu Beginn Februar 2016. Der laufende Gesetzgebungsprozess auf Europäischer Ebene kann noch deutliche Änderungen mit sich bringen.

1. Was erwartet uns bei den neuen Europäischen MP-Verordnungen?

Noch sind keine Entscheidungen getroffen und noch ist alles im Europäischen Entscheidungsprozess.

Sicher scheint, dass die bisherigen Medizinprodukte-Richtlinien in Europäische Verordnungen übergehen.

- Die bisherigen AIMDD (90/385/EWG) und MDD (93/42/EWG) gehen in eine gemeinsame MDR („Medical Device Regulation“) über.
- Die bisherige IVDD (98/79/EG) bleibt separat und geht in eine IVDR („In-Vitro-Diagnostika Device Regulation“) über.

Potenzielle Änderungen durch die Medical Device Regulation (MDR) sind:

- Neu-Klassifizierung von Produkten (Werden alle Implantate zur Klasse III? Einbezug nicht-medizinischer Produkte?).
- 19 statt bislang 13 grundlegende Anforderungen.
- Die Technische Dokumentation wird künftig in einem Anhang klar definiert.
- Weniger Konformitätsbewertungsverfahren.

Somit müssen alle Medizinprodukte innerhalb der Übergangszeit ein neues Konformitätsbewertungsverfahren durchlaufen!

- Noch mehr Fokus auf klinische Daten.
- Klinische Bewertungen müssen durch kompetentes Personal erstellt und gepflegt werden.
- Mehr Anforderungen bezüglich Marktbeobachtung, einschließlich eines jährlichen „*Periodic safety update report*“.
- “Person Responsible for Regulatory Compliance” mit 5 (?) Jahren Berufserfahrung (Aufgaben sind Produktfreigabe, technische Dokumentation, PMS, Meldungen).
- Möglichkeit der Kommission, “common specifications” festzulegen.
- Unique Device Identifier (UDI) und EUDAMED-Datenbank.
- Unangekündigte Audits erhalten eine feste gesetzliche Grundlage.

Auch noch nicht entschieden ist, ob für Hochrisikoprodukte zusätzliche Prüfschritte im Konformitätsbewertungsverfahren durch neue Behörden hinzukommen („Scrutiny“-Verfahren). Offene Fragen gibt es zudem im Bereich der Wiederaufbereitung.

2. Ausgelagerte Prozesse und Lieferanten im Fokus der Regulierungen

In nahezu allen Regulierungen für Medizinprodukte steigt die Konzentration auf ausgelagerte Prozesse und somit auf Lieferanten. Ursächlich dafür ist vor allem der hohe Anzahl an Risikomeldungen, die durch externe Prozesse verursacht wurden. Zwar haben sich die Normen und Gesetze (noch) nicht verändert, dennoch finden vermehrt Maßnahmen zur Kontrolle statt:

- Dokumentierter Beschaffungsprozess mit systematischer Lieferantenqualifizierung,
- Meldung kritischer Lieferanten an die benannte Stelle VOR Inverkehrbringen,
- Erhöhte Auditierungsfrequenz kritischer Lieferanten, sowohl als Zweitparteienaudit (Lieferantenaudit) als auch als Drittparteien Audit (Benannte Stelle),
- Unangekündigte Audits durch benannte Stelle(n).

In der Praxis schwierig sind die Einstufung der ausgelagerten Prozesse und Lieferanten und die Entscheidungsfindung, ob eine Meldung an die benannte Stelle erfolgen muss. Insbesondere folgende Lieferanten sind als kritisch anzusehen (jedoch ist immer der Einzelfall entscheidend):

- Sterilisationsdienstleister,
- Steril-Verpacker, Desinfektion, Reinigung,
- OEM-Lieferanten,
- Beschichtungen von Implantaten,
- Wirkstofflieferanten,
-

Es empfiehlt sich eine risikobasierte Einstufung unter Anwendung der EN ISO 14971:2012.

3. Besonderheiten der ISO 13485 im Vergleich zur ISO 9001

Geschichte der ISO 13485

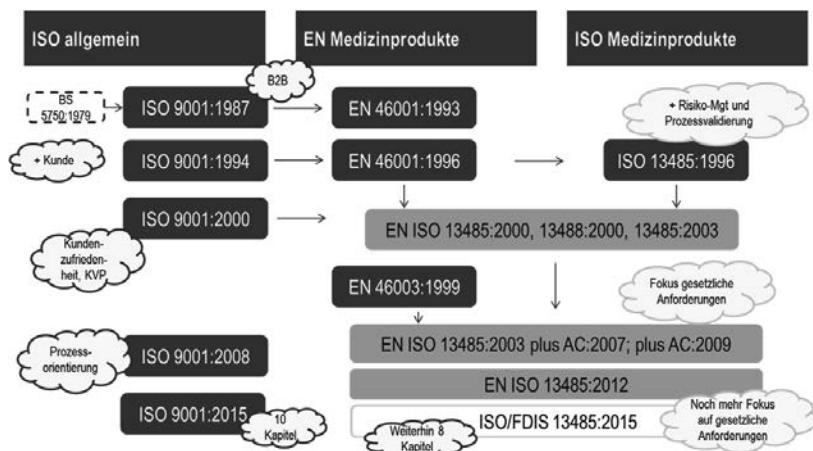


Bild: Die Geschichte der ISO 13485

Die ISO 13485 ist vor allem als REGULATORISCHE Norm zu verstehen, d.h. sie dient zur Erfüllung gesetzlicher Anforderungen.

- In der ISO 9001:2015 kommt das Wort „regulatory“ 7x vor (Abschnitte 4-8).
- In der ISO 13485:2003 kommt das Wort „regulatory“ 10x vor (Abschnitte 4-8).
- Im ISO/FDIS 13485:2015 kommt das Wort „regulatory“ 43x vor (Abschnitte 4-8).

Als Zertifizierungsnorm ist sie Voraussetzung zum Inverkehrbringen von Medizinprodukten (größer Klasse I) in Europa. Wesentliche Unterschiede zur ISO 9001:2008 sind

- Deutlich mehr dokumentierte Verfahren,
- Mehr Fokus auf Sicherheit des Medizinproduktes (Schutz des Anwenders, Patienten, Dritten) und die Messung und Aufrechterhaltung der Wirksamkeit des Qualitätsmanagementsystems,
- Weniger Fokus auf Kundenzufriedenheit.

Durch die neue ISO 9001:2015 werden die Unterschiede zur ISO 13485:2016 noch deutlicher:

- ISO 9001:2015 ist gemäß der „High Level Structure, HLS“ in 10 statt bisher 8 Kapitel aufgebaut.
- Begriffe wie „Aufzeichnungen“ werden durch „dokumentierte Information“ ersetzt. „Dokumentiertes Verfahren“ fehlt nun.
- Keine Forderung mehr nach Qualitätshandbuch und Qualitätsmanagementbeauftragten.

Angeglichen haben sich beide Standards durch die

- Durchgehende Verwendung des Risikomanagements.
 - ISO 9001:2015 verwendet die Begriffe „Risiken, Chance, risikobasiertes Denken“, nicht aber „Risikomanagement“.
 - ISO 13485 fordert ein vollständiges Risikomanagement gemäß ISO 14971.
 - Die Definition von „Risiko“ unterscheidet sich dabei (!).
- Bestimmung des externen und internen Kontextes der Organisation.
- Stärkere Kontrolle von Beschaffung und ausgelagerten Prozessen („externe Bereitstellungen“).

4. Welche Veränderungen bringt die ISO 13485:2016?

Das Wesentliche vorab:

- a. ISO 13485:2016 wird deutlich regulatorischer.
- b. Die Anforderungen werden an 21CFR820 (FDA) angeglichen und Lücken werden geschlossen.
- c. Es bleibt bei 8 Kapiteln, jedoch werden innerhalb der Kapitel neue Unterkapitel eingefügt (Nummern der Unterkapitel ändern sich somit!).
- d. Details werden aufgenommen, insbesondere bei der Reklamationsbearbeitung und -meldung.
- e. Ausschlüsse sind in den Kapitel 6, 7 und 8 erlaubt (bislang nur 7).
- f. Annex A im ISO/FDIS gibt eine Übersicht der Änderungen zur ISO13485:2003 und zur ISO 9001:2015.
- g. Übergangszeit vermutlich von März 2016 bis März 2019 (?)

Zu den Punkten a-d im Einzelnen:

- a. ISO 13485:2016 wird deutlich regulatorischer.
 - o Anwender der ISO 13485:2016 müssen ihre Rolle in den jeweiligen Ländern und die dort gültigen Regularien kennen, darlegen und im QMS implementieren:
 - Hersteller,
 - Repräsentant,
 - Importeur, Vertrieb.
 - o Änderungen der regulatorischen Anforderungen sind zu verfolgen und bei Bedarf einzupflegen.
 - o Dies betrifft auch die ausgelagerten Prozesse und alle produktspezifischen Regularien.
 - o Fokus liegt auch auf Marktbeobachtung und Meldepflichten.
- b. Die Anforderungen werden an 21CFR820 (FDA) angeglichen und Lücken werden geschlossen.
 - o Software, die im QMS verwendet wird, muss validiert werden.
 - Dabei kann ein risikobasierter Ansatz verwendet werden (4.1.6).
 - Dies entspricht der Forderung aus 21CFR820.70i.
 - In ISO 13485:2003 war dies bislang nur für Software in der Produktrealisierung gefordert.
 - o Für jedes Produkt (oder Produktfamilie) muss es ein oder mehrere „Medical Device File(s)“ geben (4.2.3).
 - Dieses ist ähnlich dem DMR (Device Master Record) aus 21CFR820.181 und der technischen Dokumentation der MDD/MDR.
 - o Begründungen für statistische Stichprobenpläne in
 - Design Verifizierung (7.3.6) und Design Validierung (7.3.7),
 - Prozessvalidierung (7.5.6).
 - Dies entspricht der Forderung aus 21CFR820.250.
 - o Equipment Qualifizierung (7.5.6).
 - Dies entspricht der Forderung aus 21CFR820.70i.
 - o Design Development File (7.3.10).
 - Dies entspricht dem DHF aus 21CFR820.30.
 - Zusätzlich werden auch design Änderungen als Bestandteil aufgelistet.

- c. Es bleibt bei 8 Kapiteln, jedoch werden innerhalb der Kapitel neue Unterkapitel eingefügt (Nummern der Unterkapitel ändern sich somit!).
 - Neues Unterkapitel 4.2.3 Medical Device File. Bisherige 4.2.3 (Dokumente) und 4.2.4 (Aufzeichnungen) verschieben sich.
 - Bisherige Unterkapitel in 6.2 entfallen.
 - Arbeitsumgebung (6.4) erhält Unterkapitel:
 - Arbeitsumgebung (6.4.1) und Kontaminationskontrolle (6.4.2),
 - Reinraumnormen ISO 14644 und ISO 14698 sind referenziert.
 - Für sterile Medizinprodukte sind Anforderungen und Kontrolle der Verunreinigungen (Mikroorganismen, Partikel) zu dokumentieren und zu erhalten.
 - In Design (7.3) wird neu durchnummeriert, alles verschiebt sich und es kommen viele Details hinzu, u.a.
 - Design Development File (7.3.10),
 - Design Transfer (7.3.8).
 - In der Produktrealisierung 7.5 wird neu durchnummeriert, es gibt neue Kapitelnummern und Details werden ergänzt.
 - So wird beispielsweise 7.5.2 Prozessvalidierung nun zu 7.5.6.,
 - ISO 11607-1 und -2 werden referenziert.
 - Komplett neu sind die Kapitel 8.2.2 „Complaint Handling“ und 8.2.3 „Reporting to regulatory authorities“.
 - Somit wird das interne Audit nun zu Abschnitt 8.2.4 .
 - 8.3 Lenkung fehlerhafter Produkte erhält 4 detaillierte Unterkapitel:
 - 8.3.1 Allgemeines,
 - Bewertung ob Untersuchung und Meldung an externe erforderlich ist.
 - 8.3.2 Aktionen bezüglich Fehlern, welche VOR Auslieferung entdeckt wurden,
 - 8.3.3 Aktionen bezüglich Fehlern, welche NACH Auslieferung entdeckt wurden,
 - Verfahren für „Advisory Notice“ ist erforderlich,
 - 8.3.4 Nacharbeit.

- d. Details werden aufgenommen, insbesondere bei der Reklamationsbearbeitung und -meldung.
- o 8.2.2 „Complaint Handling“:
 - Zeitnahe Bearbeitung gemäß gesetzlicher Vorgaben,
 - Dokumentiertes Verfahren,
 - Annahme, Aufzeichnung, Bewertung,
 - Untersuchung,
 - Prüfen der Meldepflichten,
 - Umgang mit den reklamierten Produkten,
 - Notwendigkeit für Maßnahmen (interne und externe),
 - Aufzeichnungen.
- o 8.2.3 „Reporting to regulatory authorities“:
 - Prozeduren zum Ablauf von Meldungen an Behörden müssen vorhanden sein,
 - Aufzeichnungen alle Meldungen sind zu führen.
- o Es gibt zahlreiche neue und zusätzliche Details in allen Normabschnitten, beispielsweise
 - Begründung für die zeitlichen Abstände der Managementbewertung (5.6),
 - Wechselbeziehungen des eingesetzten Personals (5.5.1),
 - Anwenderschulungen (7.2.1),
 - Design Verifizierung und Validierung von Schnittstellen zu andern Medizinprodukten (7.3.6, 7.3.7),
 - Dokumentation der eingesetzten Prüfmittel (8.2.6),
 - Maßnahmen bei CAPA ohne unnötige Verzögerungen (8.5.2),
 -

5. Welche Chancen bieten sich?

MDSAP

Ziel des MDSAP Programmes ist die Entwicklung, Leitung und Überwachung eines gemeinsamen Auditprogramms für Medizinprodukte.

- Nur ein Qualitätsmanagementsystem-Audit als Nachweis zur Erfüllung regulatorischer Anforderungen mehrerer nationaler Rechtssysteme.
- Basis bildet die ISO 13485 und die jeweiligen nationalen Vorschriften.
- Teilnehmende Länder sind bislang USA, Canada (MDSAP verpflichtend ab 2019), Australien, Brasilien und Japan.
- Es gibt sehr nützliche MDSAP Dokumente zur Auditvorbereitung (MDSAP Companion Document).

Risikomanagement

- Der Begriff „risk“ wird im ISO/FDIS 13485 nun 14x verwendet (Kapitel 4-8). In der ISO 13485:2003 war dies nur 4 der Fall.
 - Risikobasierte Ansätze finden sich nun in den Abschnitten Kontrolle der QMS Prozesse (4.1.2), ausgelagerte Prozesse (4.1.5), Software Validierung (4.1.6, 7.5.6, 7.6), Personal (6.2), Produktrealisierung (7.1), Entwicklung (7.3), Beschaffung (7.4), Rückmeldungen (8.2.1).
- Der Vorschlag zur neuen MDR (und Anhänge) enthält mehr als 200x den Begriff „risk“, bislang war dies etwa nur 60x der Fall.

Nutzen Sie die Chancen zur Konzentration auf das Wesentliche im QMS und priorisieren Sie Sicherheit und Leistung des Medizinproduktes und die Übereinstimmung mit den Regularien. Reduzieren Sie selbstgemachte Anforderungen und unnötige Komplexität!

ISBN 978-3-18-23**4346**-2