

Empfehlungen für die Herstellung von medizinischen Kanülen

Für die pharmazeutische Industrie ist eine gleichbleibende Lieferqualität der Medizinprodukte und Packmittel von besonderer Bedeutung. Willkürliche Änderungen der Materialien bei der Herstellung von Medizinprodukten können Einflüsse auf das Arzneimittel haben mit der Folge, dass die Kompatibilität der Medizinprodukte zum Arzneimittel durch aufwendige, langfristige Untersuchungen verifiziert werden muss. Durch die Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer müssen nicht nur die Packmittel, sondern auch alle anderen Materialien und Produkte geprüft werden. Da nicht alle Prüfparameter in der Wareneingangskontrolle geprüft werden können, müssen auch die Qualitätssysteme des Medizinprodukteherstellers mit einbezogen werden, um eine angemessene Qualität zu gewährleisten.

Um eine gleichbleibende Qualität der Medizinprodukte kontinuierlich zu sichern, gibt es eine Reihe von Normen, in welcher Qualitätssicherungssysteme beschrieben sind. DIN EN ISO 9001 ist die allgemeine Norm für die Festlegung von Anforderungen an Qualitätssicherungssysteme. DIN EN ISO 13485 enthält besondere Anforderungen an Medizinprodukte für regulatorische Zwecke. DIN ISO 15378 enthält besondere Anforderungen an Primärverpackungen für Arzneimittel entsprechend der Guten Herstellungspraxis (GMP). Für das Herstellen, Inverkehrbringen und Betreiben von Medizinprodukten in der EU ist die Richtlinie 93/42/EG und 2007/47/EG und in Deutschland national das Medizinproduktegesetz bindend. Für das Herstellen von Medizinprodukten außerhalb der EU müssen die jeweiligen Gesetze und Richtlinien (z. B. FDA-QSR, GMP) beachtet werden.

Anwendungsbereich dieser Fehlerbewertungsliste:

- Medizinische Kanülen mit Sockeln aus Kunststoff und/oder Metall
- Perfusionsbestecke
- Venenverweilkanülen

- Kanülen, die mit anderen Medizinprodukten oder Packmitteln verbunden werden (die Schnittstelle zwischen Kanüle und dem Medizinprodukt bzw. Packmittel ist separat zu regeln, ggf. stehen andere Fehlerbewertungslisten zu Verfügung)

Die nachfolgenden Empfehlungen betreffen die Herstellung von medizinischen Kanülen. Sie beschreiben allgemeine Grundprinzipien.

1. Produktion

1.1. Herstellung

Die Herstellung pharmazeutisch und kosmetisch verwendeter medizinischer Kanülen erfolgt nach den Qualitätsvereinbarungen gemäß der Fehlerbewertungsliste für medizinische Kanülen und den zu beachtenden Gesetzen und Richtlinien der jeweiligen Länder.

Die Einhaltung eines definierten Qualitätsstandards ist zu gewährleisten.

Um Untermischungen zu vermeiden, sind entsprechende technische, organisatorische und räumliche Maßnahmen zu treffen. Beispielsweise müssen optimal voneinander getrennte Arbeitsplätze für einzelne Arbeitsschritte vorhanden sein. Die Produktionslinien müssen vor Bearbeitung eines neuen Auftrages vom Material des vorangegangenen gesäubert werden. Dies ist zu kontrollieren und zu dokumentieren.

Auch sind vorhandene Kontrolleinrichtungen auf ihre Einsatzfähigkeit zu überprüfen und zu warten.

1.2. Charge / Chargenproduktion / Chargenbezeichnung

Charge ist diejenige Produktionseinheit, die kontinuierlich ohne Änderung der Ausgangsmaterialien und des Fertigungsprozesses hergestellt wird. Bei kontinuierlichen Prozessen ist die Charge als zeitlich

Recommendations for the manufacture of medical needles

With respect to medical devices and packaging materials, consistency is of particular importance to the pharmaceutical industry. Random changes to materials used in the manufacture of medical devices can affect the drugs they come in contact with, such that costly, long-term testing is required to verify the compatibility of the altered medical devices with the drugs in question. According to the rules and regulations for Pharmaceutical Entrepreneurs, not only must the packaging materials be tested, but also all other relevant materials and devices. Since it is not possible to cover all the test parameters during the receipt-of-goods inspection, the quality assurance systems of the medical device manufacturers must also be reviewed to ensure proper quality.

In order to ensure the continuously consistent quality of medical devices there is a series of norms describing the relevant quality assurance systems. DIN EN ISO 9001 is the general norm for establishing quality assurance system requirements. DIN EN ISO 13485 contains requirements specific to medical devices for regulatory affairs. DIN ISO 15378 contains requirements specific to immediate containers for drugs in accordance with Good Manufacturing Practices (GMP). Directive 93/42/EC and 2007/47/EC within the EU and the German Law on Medical Devices within Germany are both binding for the manufacture, placing on the market and putting it into service of medical devices. For the manufacture of medical devices outside of the EU the respective regulations and guidelines (e. g. FDA-QSR, GMP) shall be considered.

Field of application for this defect evaluation list

- medical needles with plastic and/or metal hub
- perfusion instruments
- indwelling needles

- needles connected to other medical devices or packaging materials (the intersection between needle and medical device or packaging material is to be determined separately; may be subject to other defect evaluation lists, where available)

The following recommendations refer to the production of medical needles and describe the general basic principles.

1. Production

1.1. Manufacture

Medical needles for pharmaceutical and cosmetic purposes are manufactured according to the quality agreements based on the Defect Evaluation List for medical needles and to the appropriate laws and guidelines of the respective countries.

Defined quality standards must be met.

Suitable technical, organizational and spatial arrangements should be made to prevent intermixing. For instance, workplaces for the individual work-steps must be optimally separated from one another. Materials from previous production runs must be removed from the production lines before a new article is produced. This procedure must be monitored and documented.

Any existing inspection and testing unit should be checked for their suitability and must be regularly serviced.

1.2. Batch/ Batch production/ Batch designation

A batch is a production unit which is produced continuously without changing the starting materials or the production process. In the case of continuous processes, a batch is defined as a time-limited production run. In the case of the manufacture of medical needles the

2. Grundplan für die Fehlerbewertung

Grundplan für die Fehlerbewertung und Fehlergewichtung / Festlegung von AQL-Werten

Sind Verwender (Kunde) und Hersteller bzw. Lieferant einverstanden, gelten folgende AQL-Werte, die jedoch an spezifische Anforderungen adaptiert werden können:

Fehlerklassifizierung	Fehlerauswirkung	Fehlerklasse	Entscheid	Fehleranteil AQL
Kritische Fehler (KF)	Kritische Fehler sind Fehler, bei deren Vorhandensein/Auftreten kritische Folgen wirksam werden können, z. B. sie <ul style="list-style-type: none"> • gefährden Menschenleben oder Gesundheit • oder verstoßen gegen gesetzliche Bestimmungen • oder führen zur Zerstörung oder Veränderung des Füllgutes • oder beeinträchtigen erheblich die Zuverlässigkeit der Lagerung • oder beeinträchtigen erheblich die Effizienz von Produktionswerkzeugen, Abfüll- und Konfektionierungseinrichtungen 	1	Medizinprodukt unbrauchbar	– (*)
Hauptfehler (HF)	Hauptfehler sind Fehler, bei deren Vorhandensein/Auftreten erhebliche Beeinträchtigungen wirksam werden können, z. B. sie <ul style="list-style-type: none"> • führen zur Funktionsuntüchtigkeit und somit zum Ausfall des Packmittels/der Packung • oder haben Reklamationen seitens des Verbrauchers zur Folge • oder rufen Leistungsminderung in der Produktion hervor • oder beeinträchtigen die Effizienz von Produktionswerkzeugen, Abfüll- und Konfektionierungseinrichtungen 	2A	Brauchbarkeit des Medizinproduktes stark beeinträchtigt	0,1 (**)
		2B	Brauchbarkeit des Medizinproduktes bedingt beeinträchtigt	0,4 (**)
Nebenfehler (NF)	Nebenfehler sind Fehler, bei deren Vorhandensein/Auftreten keine wesentlichen Folgen wirksam werden, z. B. sie <ul style="list-style-type: none"> • stellen eine allgemeine Qualitätsminderung dar 	3	Brauchbarkeit des Medizinproduktes wenig beeinträchtigt	2,5 (**)

Fehlerklassifizierung entsprechend der Definitionen der DGQ-Schrift 11-04 (DGQ = Deutsche Gesellschaft für Qualität).

(*) Für Fehlerklasse 1 kann kein AQL-Wert vereinbart werden, da für diese Fehlerklasse mit größtmöglicher Sicherheit gegen 0 Fehler zu prüfen ist (vgl. Kapitel 6, Vorbemerkungen zur Fehlerbewertungsliste). Jedoch wird ein AQL-Wert von 0,01 häufig als Näherungswert in den statistischen Programmen eingesetzt.

(**) Für die Fehlerklassen 2A, 2B und 3 sind hier die in dieser Fehlerbewertungsliste am häufigsten angewandten AQL-Werte eingetragen. Bei einzelnen Fehlermerkmalen dieser Fehlerbewertungsliste können jedoch auch andere AQL-Werte der Stichproben-Grundtabellen (vgl. Kapitel 4) Anwendung gefunden haben bzw. bilateral vereinbart werden.

Basic scheme for defect evaluation and weighting of defects / Definition of AQL values

If the customer and the manufacturer and/or supplier are in agreement the following AQL values shall apply, although they may be adapted to the particular requirements subject to bilateral agreement:

Classification of defect	Effect of defects	Defect class	Consequence	AQL defect portion
Critical defect (CD)	<p>Critical defects are defects whose presence can have critical consequences. They can, for example</p> <ul style="list-style-type: none"> • endanger human life or health • or contravene legal requirements • or lead to destruction or alteration of filling material • or seriously impair the reliability of storage • or seriously impair the efficiency of production tools, filling and packaging equipment 	1	Medical device not usable	– (*)
Major defect (MD)	<p>Major defects are defects whose presence can lead to considerable impairments. They can, for example</p> <ul style="list-style-type: none"> • lead to inefficient function and so to deficiency of the packaging material / pack • or lead to customer complaints • or lead to reduced efficiency in production • or impair the efficiency of production tools, and filling and packaging equipment 	2A	Usability of the medical device markedly impaired	0.1 (**)
		2B	Usability of the medical device moderately impaired	0.4 (**)
Minor defect (MinD)	<p>Minor defects are defects whose presence does not have essential consequences, e. g. they</p> <ul style="list-style-type: none"> • represent a reduction in general quality 	3	Usability of the medical device slightly impaired	2.5 (**)

Classification of defects in accordance with the definitions of the DGQ publication no. 11-04 (DGQ = German Society for Quality).

- (*) No AQL value can be agreed on for Defect Class 1 since for this defect class one must test against zero defects with the greatest possible certainty (cf. Chapter 6, Introductory remarks on the Defect Evaluation List). However, an AQL value of 0.01 is often set as the approximation value in the statistics programs.
- (**) For the Defect Classes 2A, 2B and 3 here are listed the AQL levels, which are most frequently used in this list. However, for some individual defect characteristics of this Defect Evaluation List it is possible that other AQL levels of the Basic sampling random tables (see Chapter 4) have been used or will be agreed bilaterally.

7. Fehlerbewertungsliste für die Qualitätssicherung von medizinischen Kanülen

Fehlerbewertungsliste für die Qualitätssicherung von medizinischen Kanülen

Merkm. Nr.	Prüfmerkmal	Fehler-Nr.	Fehlermerkmal	Prüfmethode/ Prüfung nach	Fehler- klasse	AQL
01. Verpackung, Kennzeichnung, Anlieferung						
35.01	Verpackung, Kennzeichnung, Anlieferung	35.01.01	Palette und/oder Außenverpackung entspricht nicht der Packmittelspezifikation	Sichtprüfung, Packmittelspezifikation	1 (*)	–
		35.01.02	Packschema falsch: Menge/Anordnung des Produktes innerhalb der Einzelbinde entspricht nicht der Packmittelspezifikation	Sichtprüfung, Spezifikation	1	–
		35.01.03	Packschema falsch: Menge/Anordnung der Einzelbinde je Palette entspricht nicht der Packmittelspezifikation	Sichtprüfung, Spezifikation	1 (*)	–
		35.01.04	Sicherung der Palettenladung entspricht nicht der Packmittelspezifikation	Sichtprüfung, Spezifikation	1 (*)	–
		35.01.05	Kennzeichnung der Palette und/oder der Einzelbinde entspricht nicht der Packmittelspezifikation	Sichtprüfung, Spezifikation	1 (*)	–
		35.01.06	Palette beschädigt, verschmutzt, unvollständig	Sichtprüfung, Spezifikation	1 (*)	–
		35.01.07	Einzelbinde beschädigt, verschmutzt	Sichtprüfung, Spezifikation	1 (*)	–
		35.01.08	Lieferantenstichprobe falsch/fehlt	Sichtprüfung, Spezifikation	1 (*)	–
		35.01.09	Begleitpapiere, Qualitätsdokumente, Prüfzertifikat falsch/fehlen	Sichtprüfung, Spezifikation	1 (*)	–

(*) Nachbesserung ohne Rückweisung der Lieferung möglich bzw. üblich.

7. Defect Evaluation List for the quality assurance of medical needles

Defect Evaluation List for the quality assurance of medical needles

Attribute no.	Attribute	Defect no.	Defect characteristics	Test method/ Test according to	Defect Class	AQL
01. Packaging, labeling, delivery						
35.01	Packaging, labeling, delivery	35.01.01	Pallet and/or outer packaging does not meet packaging specification	Visual inspection, packaging specification	1 (*)	–
		35.01.02	Packaging scheme incorrect: quantity/arrangement of the product within the individual container does not meet packaging specification	Visual inspection, specification	1	–
		35.01.03	Packaging scheme incorrect: quantity/arrangement of the individual containers per pallet does not meet packaging specification	Visual inspection, specification	1 (*)	–
		35.01.04	Securing of the pallet load does not meet packaging specification	Visual inspection, specification	1 (*)	–
		35.01.05	Labeling of the pallet and/or of the individual container does not meet packaging specification	Visual inspection, specification	1 (*)	–
		35.01.06	Pallet damaged, soiled, incomplete	Visual inspection, specification	1 (*)	–
		35.01.07	Individual container damaged, soiled	Visual inspection, specification	1 (*)	–
		35.01.08	Supplier's random sample incorrect/missing	Visual inspection, specification	1 (*)	–
		35.01.09	Accompanying documents, quality documents, test certificate incorrect/missing	Visual inspection, specification	1 (*)	–

(*) Reworking without rejection of shipment possible or customary.