



## Sichere und nachvollziehbare Prüfungen für die Medizintechnik- und Pharmaindustrie

Erik Berndt  
ZwickRoell GmbH & Co. KG

Aufgrund diverser Vorkommnisse wurden die gesetzlichen Vorschriften verschärft.



Quelle: Spiegel Online

Skandal um französischen Brustimplantathersteller PIP durch Verwendung von minderwertigem Silikon



Quelle: www.welt.de

Skandal um giftige Hüftimplantate von Prothesenhersteller DePuy. Er wusste vom fehlerhaften Hüftgelenk im Sortiment. Doch das Produkt wurde weiterverkauft.

## Wieso werden ausgerechnet in der Medizintechnik- & Pharmabranche die regulatorischen Anforderungen verschärft?



**1938:** Im Jahre 1938 wurde durch den Food and Cosmetic Act in den USA die Grundlage für die Kontrolle des pharmazeutischen Herstellungsprozesses gelegt. Wie häufig in der Geschichte war ein Unglück Auslöser für die Gesetzesinitiative. 107 Menschen, darunter viele Kinder, waren nach Einnahme des „Erkältungssaftes“ Elixir Sulfanilamide gestorben. Toxisches Diethylenglykol wurde als Lösungsmittel verwendet. Toxizitätsstudien waren damals nicht vorgeschrieben.

**1978:** Veröffentlichung des Arzneimittelgesetzes (AMG) in Folge auf den Contergan Skandal. Das millionenfach verkaufte Beruhigungsmedikament Contergan, das den Wirkstoff Thalidomid enthielt, konnte bei der Einnahme in der frühen Schwangerschaft Schädigungen in der Wachstumsentwicklung der Föten hervorrufen. In der Folge kam es zu einer Häufung von schweren Fehlbildungen (Dysmelien) oder gar dem Fehlen (Amelie) von Gliedmaßen und Organen bei Neugeborenen. Dabei kamen weltweit etwa 5.000–10.000 geschädigte Kinder auf die Welt. Zudem kam es zu einer unbekanntem Zahl von Totgeburten.



**1985:** Erst 1985 ist die Pharma Betriebsverordnung erschienen. Darin waren erstmals für Deutschland konkrete **Good Manufacturing Practice (Gute Herstellpraxis (GMP) Vorgaben)** enthalten, diese bildeten die Grundlage für die GMP-Überwachung durch Inspektionen der zuständigen Behörden.

Die regulierten Unternehmen unterstehen jeweils den Vorschriften aus dem Gebiet, wo sie ihr Produkt verkaufen.

Die wichtigsten Regularien befinden sich in den Gesetzen und Richtlinien, welche in der Tabelle dargestellt werden:



<ul style="list-style-type: none"><li>▪ AMG (Arzneimittelgesetz)</li><li>▪ AMWHV (Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung)</li><li>▪ MPG (Medizinproduktegesetz)</li><li>▪ MDR (Medical Device Regulation)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ EU-GMP-Leitfaden</li><li>▪ PIC/S GMP Guide</li><li>▪ GAMP 5</li><li>▪ ICH Guidelines (International Council of Harmonisation)</li><li>▪ MDR (Medical Device Regulation)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ 21 CFR Part 210</li><li>▪ 21 CFR Part 211</li><li>▪ 21 CFR Part 11</li><li>▪ 21 CFR Part 820</li><li>▪ FDA Good Practice Guides</li><li>▪ ICH Guidelines</li></ul>
--	---	--

Die neue EU Medical Device Regulation (MDR) und die EU-Verordnung über In-Vitro-Diagnostika IVDR ersetzen die bestehenden Medizinprodukte-Richtlinien.

EU Kommission  
startet öffentliche  
Konsultationen

EU Parlament  
überprüft Entwurf  
macht  
Änderungsvorschläge

MDR tritt am  
25.05.2017 in Kraft

Erweiterte  
Übergangszeit endet am  
26.05.2024 für  
Medizinprodukte mit  
gültigem MDD/AIMDD  
Zertifikat

2008

2012

2014

2015

2017

2020

2024

EU Kommission  
veröffentlicht Entwurf  
für MDR

EU Rat überprüft  
Entwurf und macht  
Änderungsvorschläge

Neue Medizinprodukte  
und welche ohne  
gültiges MDD/AIMDD  
Zertifikat müssen die  
MDR Anforderungen ab  
26. Mai 2020 erfüllen

## Hauptänderungen durch die Verordnung

- ✓ Erweiterung des Geltungsbereichs
- ✓ Einführung des Systems zur eindeutigen Produktidentifikation (UDI)
- ✓ Gründlicher Überblick und Überwachung in der Marktphase
- ✓ Benennung der für die Einhaltung der Regulierungsvorschriften verantwortlichen Person
- ✓ Gemeinsame Spezifikationen
- ✓ Reklassifizierung der Produkte gemäß Risiko, Kontaktdauer und Invasivität
- ✓ Präzisere klinische Evidenz für Klasse III und implantierbare Medizinprodukte
- ✓ Systematische klinische Bewertung von Klasse IIa und IIb Medizinprodukten
- ✓ Keine Großvaterbestimmungen

Um die GMP-Ziele zu erreichen sind die folgenden Punkte von hoher Wichtigkeit.

- GMP stellt sicher, dass Sie Arzneimittel in kompromisslos hoher Qualität erhalten.
- Ohne Einhaltung der GMP-Vorschriften erhält kein Betrieb eine Herstellungserlaubnis.
- Ziel ist es sichere, wirksame und unbedenkliche Arzneimittel auf den Markt zu bringen.

## **Vermeidung jeglicher Art von Kontamination,**

d.h. Vermeidung chemischer, physikalischer und mikrobieller Verunreinigungen, die verursacht werden können durch Umwelt, Mensch, Anlage und / oder Verfahren.

## **Reproduzierbarkeit des Prozesses,**

d.h. ausreichende Kenntnis über Anlage und Verfahren und deren Beherrschung.

→ Qualifizierung / Validierung

## **Rückverfolgbarkeit,**

d.h. eine vollständige und aussagekräftige Dokumentation

**GMP (Good Manufacturing Practice = Gute Herstellungspraxis)**

## GMP / cGMP konforme Anlagenkonstruktion

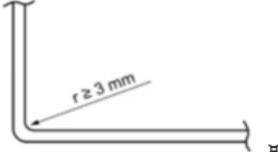


## GMP / cGMP konforme Werkstoffe

	Vertreter	Anwendung	Anforderungen
Metalle	Edelstahl (1.4301 (AISI304))	Konstruktionswerkstoff	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Definierter Gehalt an Chrom, Nickel, Kohlenstoff</li> </ul>
	Aluminium	Konstruktionswerkstoff	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Eloxierung der Oberfläche notwendig</li> </ul>
Polymere	Thermoplaste wie PA6, POM oder PEEK	Konstruktionswerkstoff	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Auswahl aus der Positivliste der FDA und EU</li> <li>→ FDA / FCN / USP Zertifikat</li> </ul>
	Elastomere wie EPDM, FKM, MQV, NBR	Dichtungswerkstoffe	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Auswahl aus der Positivliste der FDA und EU</li> <li>→ FDA / FCN / USP Zertifikat</li> </ul>
	Thermoplaste, wie PFA, Polyurethan, PTFE, Epoxidharz	Beschichtungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Auswahl aus der Positivliste der FDA und EU</li> <li>→ FDA / FCN / USP Zertifikat</li> </ul>
Hilfsstoffe	Silikonöle, Esterröle, Native Öle	Schmiermittel	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ H1 / H2 Zertifizierung</li> <li>→ NSF / FDA Zertifikat</li> <li>→ ISO 21469 Zertifizierung</li> </ul>
Sonstige	Keramik wie AL2O3 oder Glas wie Borosilikatglas	Konstruktionswerkstoff	-

Abbildung 16: Eingesetzte Werkstoffe und Hilfsstoffe (Brandes, 2018; Hauser, 2008; Hauser, 2015; IPT, 2017)

## GMP / cGMP konforme ZR Konstruktionsanpassungen

Risikoidentifizierung und Risikoanalyse					Risikominimierung	
Nr.	Fehlerort	Bild	Fehlerart	Fehlerursache	Maßnahme	Bild
1	exponierte Oberflächen		Ablagerung von Partikeln und Flüssigkeiten; Störung der Luftströmung	Horizontale Flächen	Neigung der Oberflächen zur Außenkante Minimum-Neigung der Oberfläche von 3° → <u>Selbstentleerbarkeit</u> und keine Beeinflussung der Luftströmung	
1	Ecken und Kanten		Ablagerung von Partikeln und Flüssigkeiten → schlechte <u>Reinigbarkeit</u>	scharfkantige Ecken und spitze Winkel	Ausrundung aller Winkel und Ecken ≤ 135° mit einem Radius von min. 3mm Vermeidung von spitzen Winkeln und Ecken ≤ 90°	
1	exponierte Oberflächen		Ablagerung von Partikeln und Flüssigkeiten → schlechte <u>Reinigbarkeit</u>	Rillen, unzugängliche Stellen (z.B. Rohrbögen) ¶ ¶ ¶ ¶ ¶ ¶ x	Rillen breiter als tief gestalten Rohrbögen geschlossen oder zugänglich gestalten → Vermeidung von Toträumen Verwendung von Abdeckungen	

# ZwackRoell Lösungen für Medizin- und Pharma **Zwack / Roell**

Wir bieten viel Erfahrung bei Prüfungen in der Medizintechnik- und Pharmaindustrie.



**Kontaktlinsen  
Verpackung**



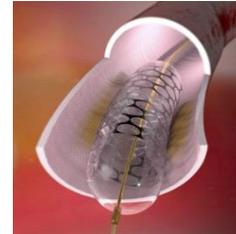
**Blister-  
verpackung**



**Verpackungen**



**Therapie Systeme**



**Katheter & Stents**



**Subkutane  
Nadeln**



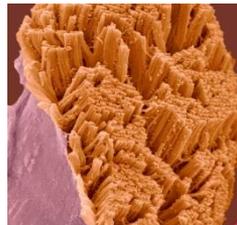
**Katheter**



**Spritzen**



**Stents**



**Biomaterialien &  
klini. Forschung**



**Biomechanik &  
Orthopädie**



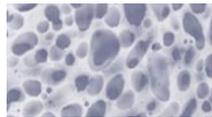
**Dentalindustrie**



**Naht-  
material**



**Endo-  
prothesen**



**Knochenersatz  
materialien**



**Textile  
Medizinprodukte**



**Instrumente**



**Latex, Gummi &  
Silikonprodukte**



**Binden  
Bandagen**

An Injektionsprodukte werden hohe Qualitätsanforderungen gestellt.



Medikamenten Pens



Insulin Karpulen



Subkutane Nadeln



Doppelkammerspritzen



Spritzen

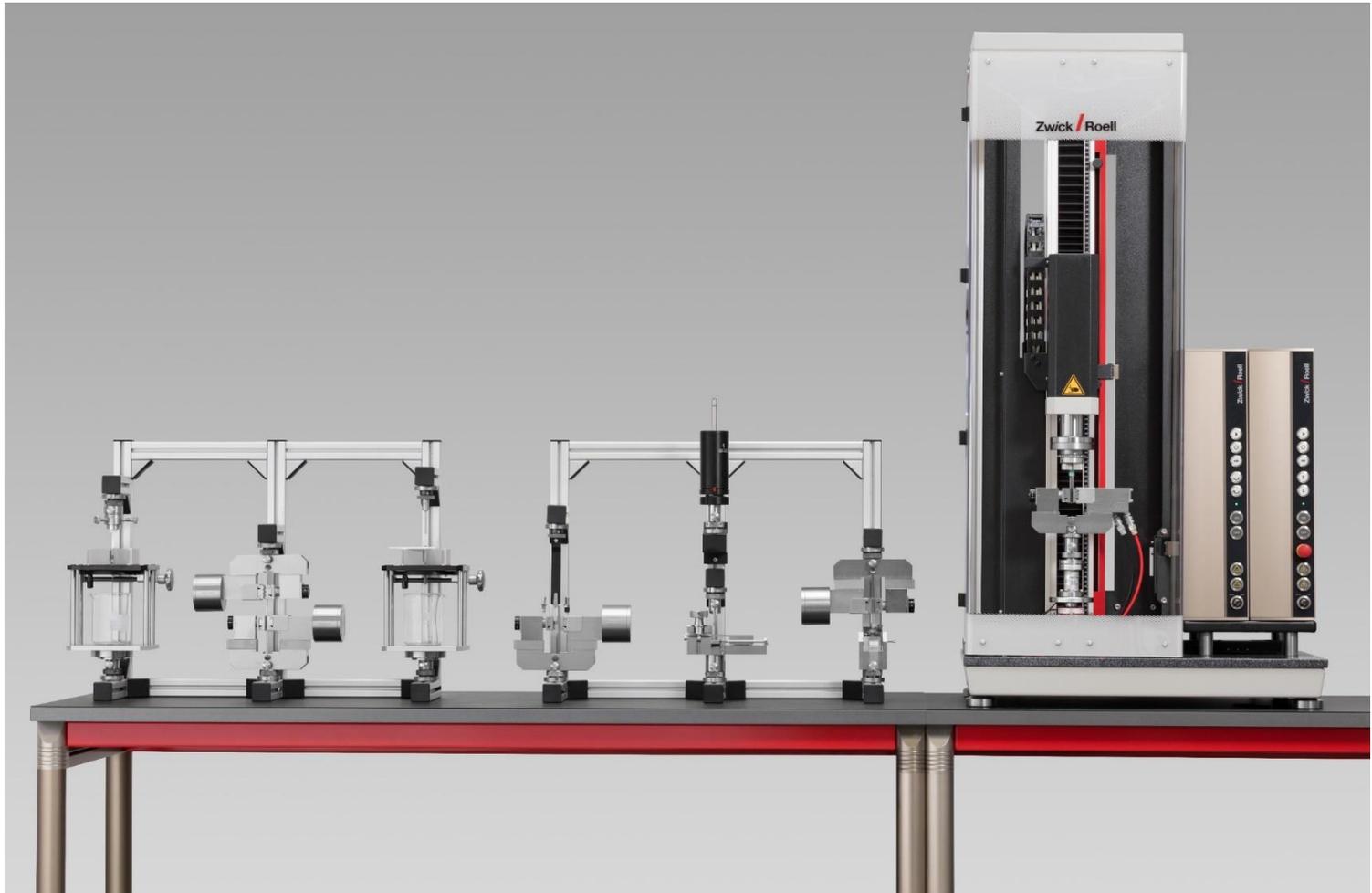


Pen Nadeln



Fertigspritzen

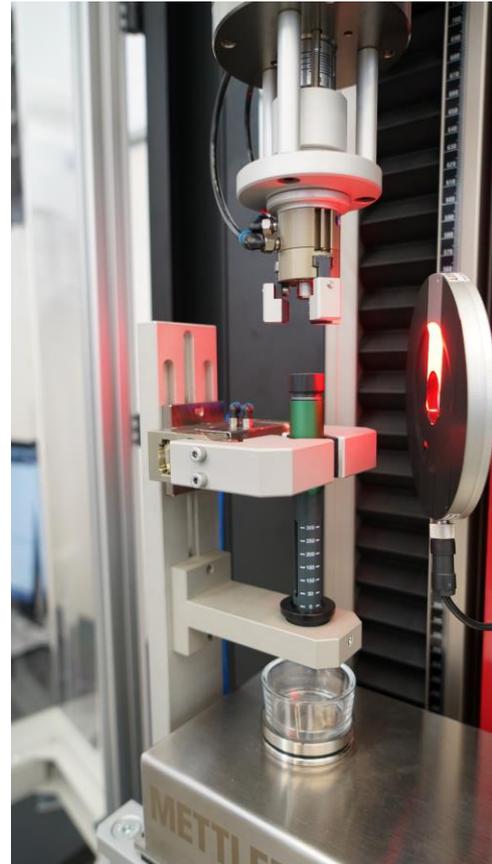
## ISO 11040-4/-6/-8: Prüfung an Fertigspritzen



## Semi-automatische Prüfung von Autoinjektoren und Pens



Prüfung an Autoinjektoren  
(ISO 11608-5)



Prüfung an Medikamenten Pens  
(ISO 11608-1)



Sichere Prüfergebnisse sind ein grundlegendes und hochaktuelles Thema nicht nur in der Medizin/Pharmabranche.



**genau**  
(*accurate*)

**wiederholbar**  
(*repeatable*)

**vergleichbar**  
(*reproducible*)

**nachvollziehbar**  
(*traceable*)



ZwickRoell steht mit seinen Maschinen- und Softwarelösungen für Genauigkeit, Wiederhol- und Vergleichbarkeit sowie für eine lückenlose Nachvollziehbarkeit der ermittelten Ergebnisse.

Unsere Maschinen arbeiten präzise und die ermittelten Messergebnisse liegen im Mittel immer sehr nah am Referenzwert.

**genau**  
*(accurate)*

Bei wiederholender Prüfung unter gleichen Bedingungen liegen die erzielten Ergebnisse genau beieinander.

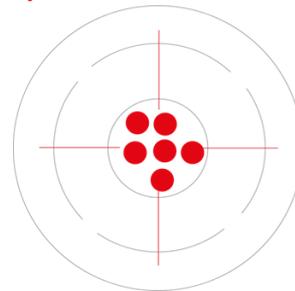
**wiederholbar**  
*(repeatable)*

Unterschiedliche Maschinen / Lösungen von ZwickRoell kommen bei der Durchführung der gleichen Prüfung zu vergleichbaren Ergebnissen.

**vergleichbar**  
*(reproducible)*

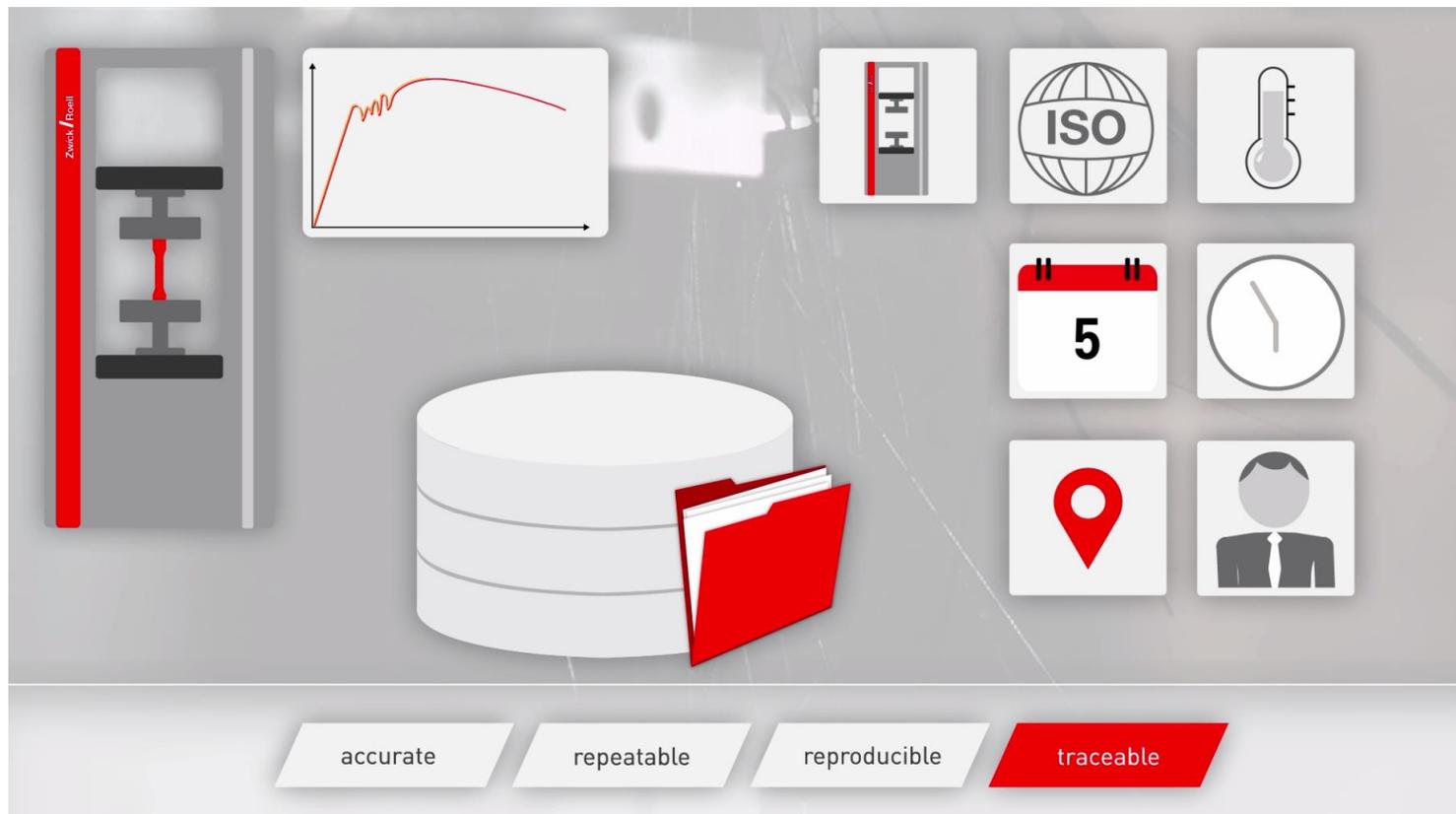
Die durchgängige Dokumentation der Kalibrierungen und Prüfungen machen alle ermittelten Ergebnisse transparent und nachvollziehbar.

**nachvollziehbar**  
*(traceable)*



# Definition: nachvollziehbar (traceable)

Bezieht sich auf die vollständige Dokumentation von Prüfergebnissen. Das bedeutet wie, wann, wo, durch wen und unter welchen Bedingungen wurde das Prüfergebnis erzielt.



## Die regulierte Industrie muss den FDA 21 CFR Part 11 bzw. EU-GMP-Leitfaden Annex 11 erfüllen

- Elektronische Datenhaltung „Electronic Records (ER)“
- Datenintegrität (MHRA):
  - Daten nicht löschar
  - alle Vorgänge nachvollziehbar (konfigurierbarer Audit Trail, filter- und exportierbar)
- Benutzerverwaltung: Hierarchische Rechtevergabe mit umfangreichen Sicherheitsrichtlinien (inkl. Sperrung von Accounts, Auto-Log off-Funktion,...)
- Digitales Freigabesystem „Electronic Signature (ES)“
  - Authentifizierung durch Mehraugenprinzip führt zu unveränderbaren Daten
- Software muss validierbar sein (Basis dafür: auditierbares QM-System beim Hersteller der Software)
- Diese Anforderungen unterliegen Audits beim Kunden und werden daher vom Lieferanten eingefordert



## Die Prüfsoftware testXpert III bietet Funktionen für die Erfüllung der Anforderungen im Medizin- und Pharma-Umfeld

**Option:** „Erweiterte Nachvollziehbarkeit“ bietet alle erforderlichen Werkzeuge, um zusammen mit organisatorischen Maßnahmen und Verfahrensanweisungen die von der FDA in 21 CFR Part 11 gestellten Anforderungen zu erfüllen.

- Komplette digitale Protokollierung der für eine Prüfung relevanten Aktionen und Änderungen, ggf. zur Einhaltung der Anforderungen nach FDA 21 CFR Part 11
- Digitale Signatur ermöglicht die dokumentierte Übernahme der Verantwortung und damit gleichzeitig die Umstellung auf eine „papierlose Dokumentation“
- Gewährleistung der Datenintegrität

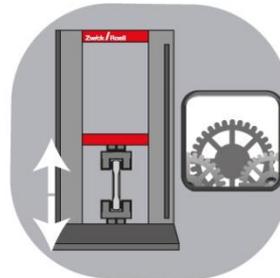
Wann macht wer, was, warum und wer ist verantwortlich?



WANN



WER



WAS



WARUM



VERANTWORTUNG

ZR hat ein „White Paper“ zum 21 CFR Part 11 und einen Standard-Antwortbogen für das postalische Audit erstellt.

**Zwick / Roell** Zwick Materialprüfung  
Zwick GmbH & Co. KG · August-Nagen-Str. 11 · D-93079 Ulm

**testXpert® III**



**White Paper**  
**Option Nachvollziehbarkeit**

**FDA 21 CFR Part 11**  
**EU GMP-Leitfaden Annex 11**

testXpert® III V1.2  
(Stand 03/2018)

**Zwick / Roell** Zwick Materialprüfung  
Zwick GmbH & Co. KG · August-Nagen-Str. 11 · D-93079 Ulm

**Inhaltsverzeichnis**

1	Einleitung	3
2	Implementation in testXpert III	5
2.1	Allgemeines zur Datenhaltung	5
2.2	Benutzerverwaltung	5
2.2.1	Benutzer	7
2.2.2	Benutzergruppen	8
2.2.2.1	Ausgabe der Benutzergruppen Konfiguration	11
2.2.2.2	Berechtigungsvergaben auf Prüfvorschriftenebene	18
2.2.3	Benutzerverwaltungsrichtlinien	20
2.2.3.1	Automatischer Sperrbildschirm	21
2.3	Option Nachvollziehbarkeit	23
2.3.1	Anwendungseinstellungen	25
2.3.2	Dokumenteinstellungen	29
2.3.3	Protokollierung/Audit Trail	32
2.3.3.1	Freie Eingabe von Protokollierungseinträgen	33
2.3.3.2	Anzeige/Export der Protokollierungsinhalte	34
2.3.3.3	Archivfunktion der Option Nachvollziehbarkeit	39
2.3.4	Elektronische Unterschriften	43
2.3.4.1	Durchführung von elektronischen Unterschriften	45
2.4	Daten des Prüfprotokolls	49
3	Systembewertungsbericht für testXpert III	51
3.1	Verfahren und Kontrollen für geschlossene Systeme	51
3.2	Zusätzliche Verfahren und Kontrollen für offene Systeme	57
3.3	Unterschiedene elektronische Aufzeichnungen	58
3.4	Elektronische Unterschriften (Allgemeines)	59
3.5	Elektronische Unterschriften (nicht biometrisch)	60
3.6	Elektronische Unterschriften (biometrisch)	61
3.7	Kontrollen für Anwenderkennungen und Passworte	61
4	FAQ	63
4.1	Zusätzlich verfügbare Dokumente zu testXpert III	63
4.2	Update auf eine aktuelle Version von testXpert III-Release-Wechsel	63
4.3	Erzeugen einer kompletten Liste der möglichen Fehlermeldungen	64
4.4	Zeitangaben	64
4.5	Alle Parameter-Werte einer Probe im HTML-Format exportierbar	65
4.6	Hinweise zum Umgang mit ungültigen Proben	66
4.7	Hinweise zur Datensicherung und Wiederherstellung nach Systemausfall	66
5	Glossar	67

© Zwick GmbH & Co. KG  
testXpert II – White Paper 21 CFR Part 11  
(Stand 21.03.2018 (V1.2) – testXpert III V1.2)

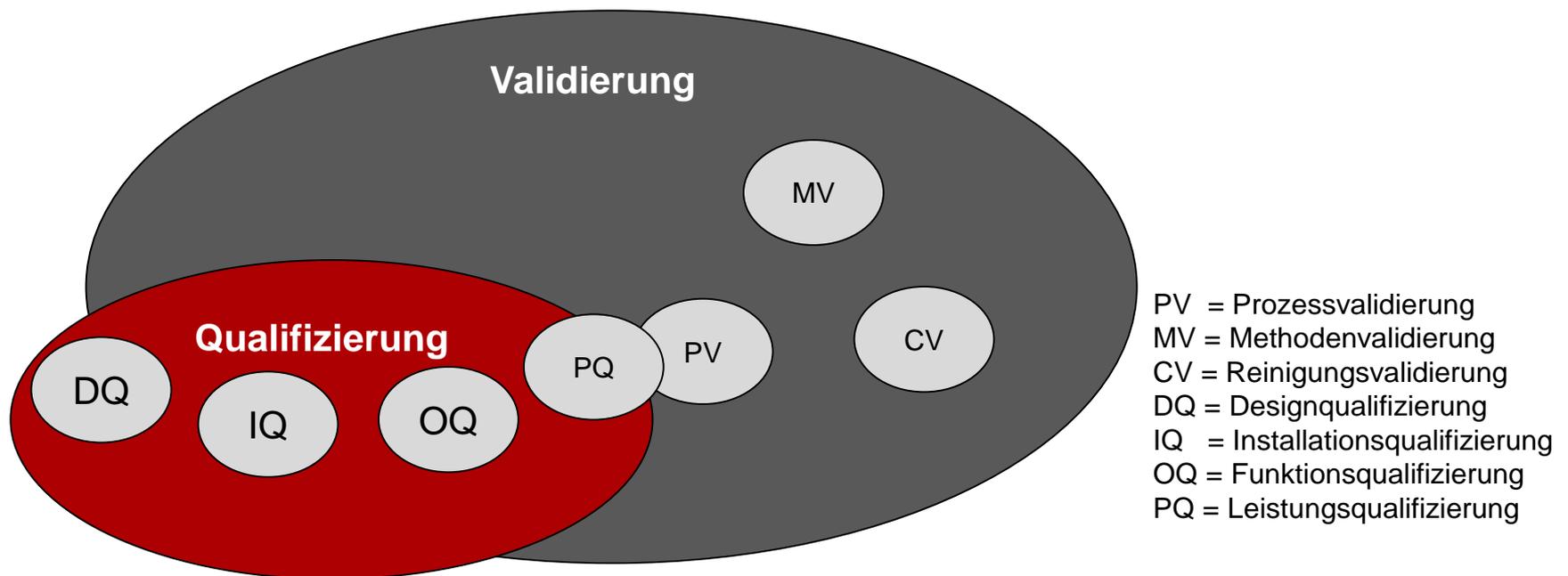
Seite 2 von 67

ZR kann hinsichtlich „Softwarevalidierung“ auditiert werden.

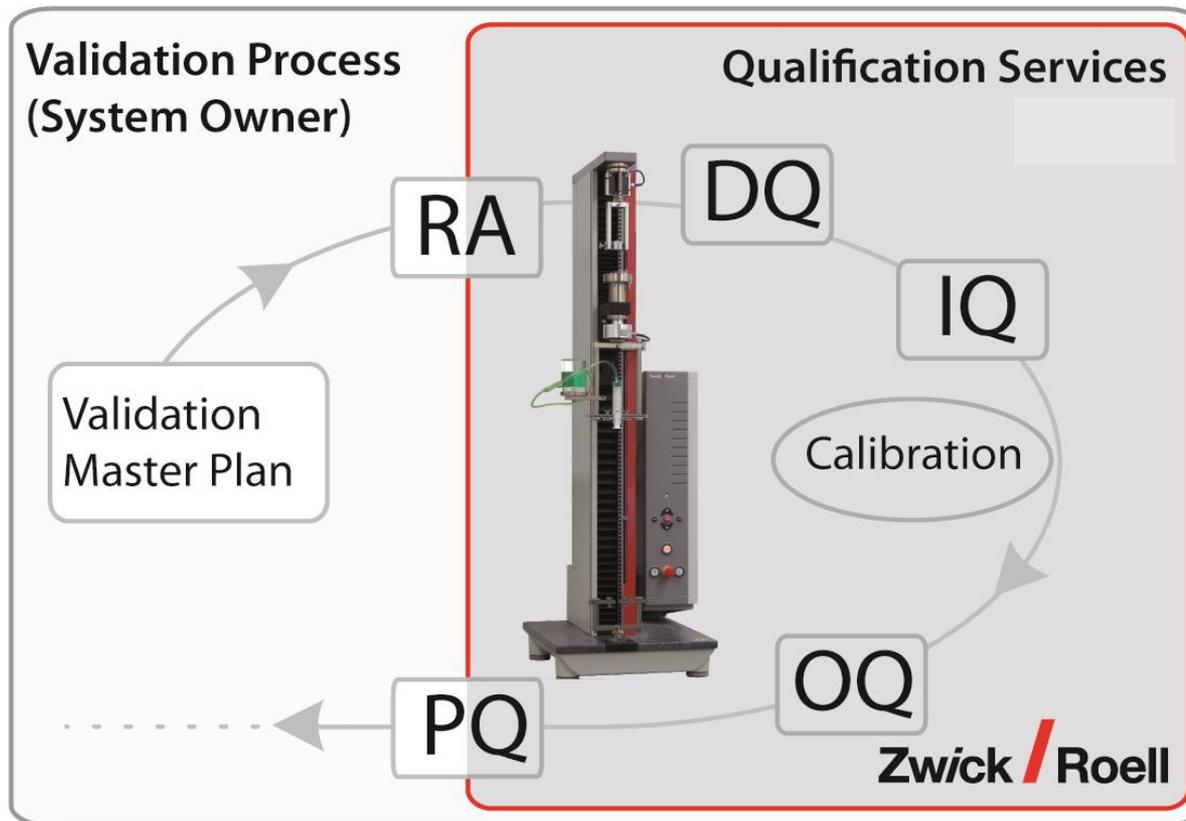
- **Qualitätsmanagement-System**
  - Zertifikate
  - Dokumentation
  - Kontrollen
  - Korrektur- und vorbeugende Maßnahmen, Beschwerdemanagement
  - Compliance & Risikomanagement
  
- **Software Entwicklung**
  - Überblick Prozesse und Werkzeuge
  - Anforderungen, Spezifikationen
  - Prüfplan, Prüffälle
  - Reviews während Implementationsphase (Schnittstellen, ...)
  - Konfigurationsmanagement
  - Fehlerlisten / Änderungssteuerung
  - Software Dokumentation, z.B. Anleitungen, Online Hilfefunktion
  - Software Verteilung / Lizenzierung
  - Software Freigabe Dokumentation

## Der Kunde spricht oft von einer Validierung, doch wo liegt der Unterschied zur Qualifizierung?

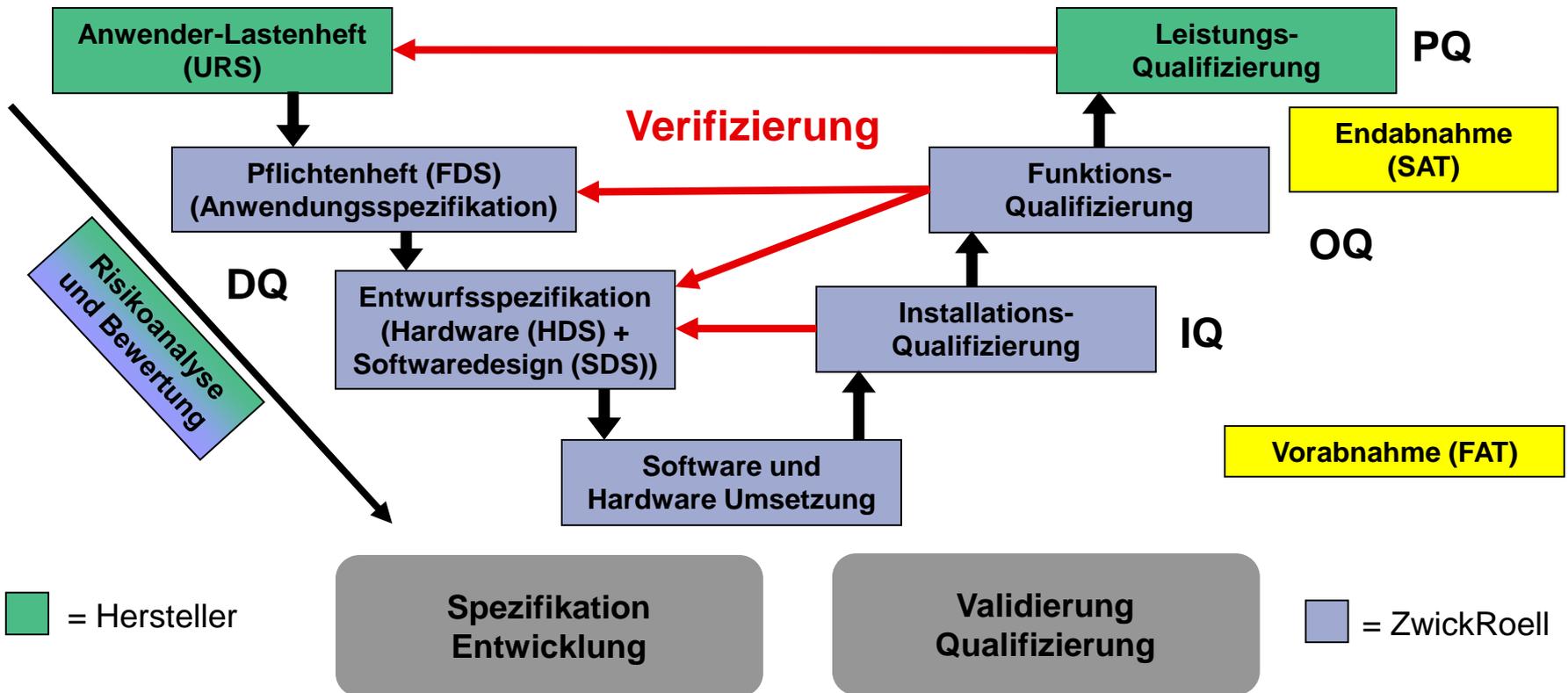
- Die Validierung bezieht sich auf einen ganzen Prozess beim regulierten Unternehmen. (z.B. Herstellungsprozess – von Ansatzherstellung bis zur Verpackung)
- Die Qualifizierung wird für ein konkretes System bzw. eine bestimmte Ausrüstung vorgenommen. Die Qualifizierung ist Teil der Validierung.



Obwohl die Verantwortung für die Konformität mit den GxP Vorschriften bei den regulierten Unternehmen liegt, kann der Lieferant stark an dem Prozess beteiligt sein.



ZR folgt einem standardisiertem Vorgehen bei Projektanfragen der Branche Medizintechnik-/Pharmaindustrie.



## Was wird bei ZwickRoell qualifiziert?

Qualifiziert wird ein System, bestehend aus Software- und Hardwarekomponenten. Im Bereich der Materialprüfung wird also immer ein Prüfsystem qualifiziert.

Kunden im GMP-Umfeld sind zu diesem Handeln durch Vorschriften verpflichtet.

Diese Qualifizierung muss für jede Maschine separat durchgeführt werden, auch wenn identische Maschinen bereits vorhanden sind.

Es gibt Ausnahmen, bei denen ein Prüfsystem in der Branche nicht zwingend qualifiziert werden muss (z.B. Entwicklung).

→ eine Qualifizierung betrifft demnach immer ein Prüfsystem



## Wann verliert eine Maschine ihren qualifizierten Status?

Ein qualifiziertes Prüfsystem verliert den „qualifizierten Status“, wenn am Prüfsystem eine prüfergebnisrelevante oder datensicherheitsrelevante Änderung durchgeführt wird. Der Systembetreiber hat innerhalb seiner Organisation die Pflicht, Änderungen an der Maschine zu dokumentieren und auf Kritikalität zu bewerten (Change Control). Anhand dieser Bewertung sind Maßnahmen abzuleiten. Sollte die Änderung Einfluss auf das Prüfergebnis bzw. die Datensicherheit haben, muss eine erneute Qualifizierung durchgeführt werden. Der Umfang der Re-Qualifizierung ist durch den Systembetreiber zu definieren.

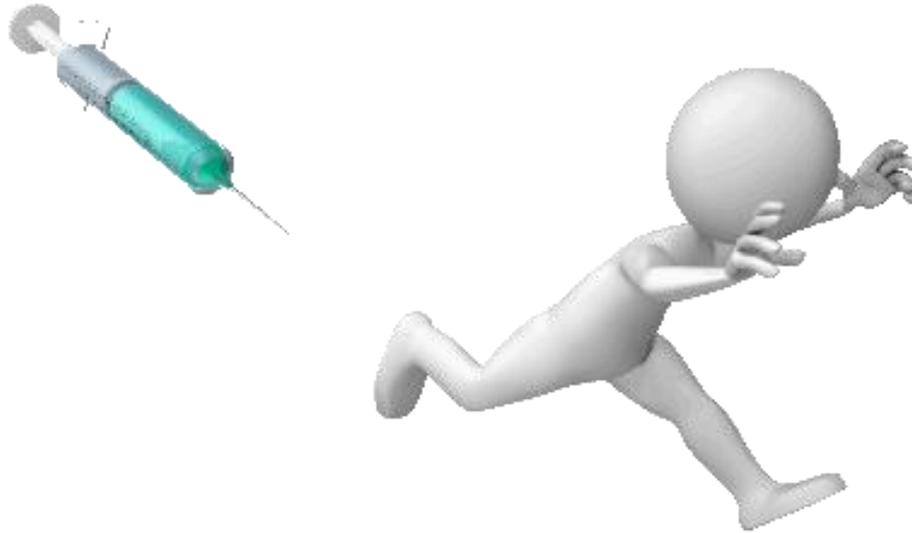
Bei folgenden Änderungen empfehlen wir eine erneute Durchführung der Qualifizierungsdokumente:

- Softwareupgrade / -update
- Modernisierung
- Umzug
- Neuinstallation von Windows/ Austausch des PC

**Der Systembetreiber muss die Einhaltung der zahlreichen Vorschriften (GMP etc.) gewährleisten.**

Daher ist nicht ZwickRoell, sondern unser Kunde letztlich für die Qualifizierung der Maschinen verantwortlich. Ob eine Re-Qualifizierung durchgeführt werden muss, entscheidet also der Kunde, wir sprechen nur Empfehlungen aus.





**Innovative Prüflösungen finden Sie auf der Ausstellungsfläche A8!**

*[Erik.Berndt@zwickroell.com](mailto:Erik.Berndt@zwickroell.com)*