

Luka Valmu

SYNTEETTISTEN BIOHAJOAVIEN POLYMEERIEIEN LÄÄKETIETEELLINEN LAATULUOKITUS

Kandidaatintyö
Tekniikan ja luonnontieteiden tiedekunta
Maiju Juusela
Huhtikuu 2023

TIIVISTELMÄ

Luka Valmu: Synteettisten biohajoavien polymeerien lääketieteellinen laatuluokitus
Kandidaatintyö
Tampereen yliopisto
Materiaalitekniikka
Huhtikuu 2023

Lääketieteessä käytetään paljon synteettisiä biohajoavia polymeerejä. Niitä on muun muassa implanteissa, kudosteknologian tukimateriaaleissa sekä lääkkeiden annostelujärjestelmissä. Vaikka lääketieteessä käytetään monia eri materiaaleja, niiden laadulle ei ole yhdenmukaista määritelmää. Lääkinnällisten laitteiden lopulliseen laatuun ja bioyhteesopivuuteen vaikuttavat monet asiat, mutta tässä työssä keskitytään niiden raaka-aineisiin ja vaikutuksiin. Työssä selvitetään, mitä lääketieteellinen laatu tarkoittaa ja mitä käytetyiltä materiaaleilta vaaditaan. Lisäksi tarkastellaan markkinoilla olevien synteettisten biohajoavien polymeerien saatavuutta ja niiden vaatimista laatuvaatimuksiin.

Kirjallisuuskatsaus jakautuu kolmeen osaan: Ensimmäisessä osassa esitellään synteettisiä biohajoavia polymeerejä, joita käytetään lääketieteellisissä tarkoituksissa, ja analysoidaan niiden bioyhteesopivuutta sekä siihen vaikuttavia asioita. Toisessa osassa esitellään lääketieteellisiin materiaaleihin kohdistuvia säädöksiä. Viimeisessä osassa käydään läpi markkinoilla olevia ja lääketieteellisiin tarkoituksiin myytäviä synteettisiä biohajoavia polymeerejä. Osiossa tutkitaan materiaalien saatavuutta ja sitä, miten materiaalien lääketieteellinen laatu markkinoilla osoitetaan.

Työ osoittaa, että tärkeydestään huolimatta lääketieteellisten materiaalien koostumusta sekä markkinointia valvotaan suhteellisen vähän. Joitakin säädöksiä tulee kuitenkin vastaan, kun lääketieteellisen materiaalin haluaa saada markkinoille. Esimerkiksi lopullinen käyttötarkoitus ja valmistuksessa käytetyt aineet vaikuttavat materiaalivaatimuksiin. Materiaalien säädökset jäävät silti vain osaksi lääkinnällisten laitteiden säätelyä, eivätkä ne määrittele raaka-aineiden laatua.

Tutkimuksessa käy myös ilmi, että lääketieteellisten materiaalien laadun määrittelemättömyys heijastuu biohajoavien polymeerien markkinoille. Yritysten myymien materiaalien laadun osoittaminen vaihtelee ja useimmiten se todistetaan osana yrityksen noudattamaa laatuja järjestelmää. Varsinaisen materiaalin laadun osoittaminen ostajalle voi kuitenkin jäädä todella vähäiseksi. Synteettisten biohajoavien polymeerien saatavuus perustuu materiaalin käyttöhistoriaan ja pätevään dataan sen turvallisesta käytöstä. Tästä syystä uusia materiaaleja on lääketieteessä työläämpää ottaa käyttöön, koska ne vaativat tarkemman testauksen.

Avainsanat: Lääketieteellinen laatu, synteettiset biohajoavat polymeerit, raaka-aineiden saatavuus, lääkinnälliset laitteet, säädökset, standardit

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

ABSTRACT

Luka Valmu: Medical grade classification of synthetic biodegradable polymers

Bachelor's thesis

Tampere University

Materials Science

April 2023

Synthetic biodegradable polymers are a widely used material group in the medical field. They are used for example in implants, as scaffolds in tissue engineering and in drug delivery systems. Even though many different materials are used in the medical field, there is no unified definition for medical grade materials. There are a lot of factors that affect the quality and biocompatibility of a medical device, but this paper concentrates on the raw material and its effects. This work aims to find out what medical quality in a material means and what is required of a material so that it can be called medical grade. In addition, the paper examines commercial synthetic biodegradable medical grade polymers' availability and how they meet the requirements.

Literary survey is divided into three parts: The first section presents synthetic biodegradable polymers and their uses in the medical field. In addition, material's biocompatibility and things that influence it are viewed in this section. The second part presents different regulations and standards that focus on biomedical materials. The last part reviews availability of synthetic biodegradable medical grade polymers in the current market and examines how companies prove the medical quality of their materials.

This research conducted that even though medical materials are important, the supervision of their composition and marketing is relatively low. However, some requirements are mandatory when medical grade material is put into the market. For example, things like the material's final use and the substances used in the polymerization affect the material requirements. Regulations and standards are still mainly directed at medical devices and materials are just a part of that entity. Regulations do not define the medical grade classification of materials.

In addition, this work shows that the obscurity of the medical quality is reflected in the biodegradable polymer market. The way that material companies prove their material's quality varies, but mainly they associate the quality of their products to the company complying with quality standards. Still, from the customer's perspective the actual proof of the material's medical quality may remain minimal. The availability of synthetic biodegradable polymers is related to the material's long use in medicine and reliable data on it. Therefore, new materials are more complex to utilize in the medical field due to their more demanding testing.

Key words: Medical grade, synthetic biodegradable polymers, raw material availability, medical devices, regulations, standards

The originality of this thesis has been checked using the Turnitin OriginalityCheck service.

ALKUSANAT

Aihetta pohtiessani olin aluksi hieman hukassa. Sain ohjaajaltani idean tähän aiheeseen, joka tuntui heti mielenkiintoiselta. Työn tekeminen, etenkin aiheen laajuuden takia, oli paikoin raskasta, mutta aiheen ollessa kiinnostava ja mieleinen, ei työtaakka tuntunut koskaan ylivoimaiselta. Koenkin oppineeni työltä paljon ja olen kiitollinen, että sain työstettäväksi juuri tämän aiheen.

Haluan kiittää ohjaajaani Maiju Juusela tuesta ja opeista, joita häneltä sain. Tasaisin väliajoin olevat tapaamiset pitivät yllä omaa uskoa työhöni. Lisäksi kiitän kielenhuollossani kärsivällisesti auttanutta Leena Valmua, joka jaksoi neuvoa kaikista pilkkuvirheistä ja turhista toistoistani huolimatta. Kiitos myös ystävälleni Iida Saarimalle vertaistuesta.

Tampereella, 17.4.2023

Luka Valmu

SISÄLLYSLUETTELO

1. JOHDANTO	1
2. BIOHAJOAVAT POLYMEERIT JA BIOYHTEENSOPIVUUS	2
2.1 Synteettiset biohajoavat polymeerit ja niiden käyttö	2
2.2 Laatuvaatimukset.....	5
3. LÄÄKETIETEELLISEN LAATULUOKITUKSEN SÄÄTELY	7
3.1 Laitteiden luokittelu ja riskinhallinta	8
3.2 GMP – good manufacturing practice	10
3.3 Materiaalin epäpuhtaudet.....	11
4. KAUPALLISET BIOHAJOAVAT POLYMEERIT	14
4.1 Saatavuus.....	14
4.2 Markkinointi.....	16
4.3 Koostumus.....	17
4.4 Saatavuuden vaikutus käyttöön	19
5. PÄÄTELMÄT	21
LÄHTEET	23

LYHENTEET JA MERKINNÄT

ECA	engl. European Compliance Association
EMA	engl. European Medicines Agency, Euroopan lääkevirasto
EU	engl. European Union, Euroopan Unioni
FDA	engl. Food and Drug Administration, Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto
GMP	engl. Good Manufacturing Practice, hyvä valmistustapa
ICH	engl. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, Kansainvälinen harmonisointiyhdistys, joka on erikoistunut ihmisille tarkoitettuihin lääkinnällisiin tekniikoihin.
ISO	engl. International Organization for Standardization, Kansainvälinen standardoimisjärjestö
MDR	engl. Medical Device Regulation, Lääkinnällisten laitteiden asetus
PBS	engl. polybutylene succinate, polybutyleenisukkinaatti
PCL	engl. polycaprolactone, polykaprolaktoni
PDE	engl. permitted daily exposure, Sallittu päivittäinen annos
PDO	engl. polydioxanone, polydioksanoni
PEG	engl. polyethylene glycol, polyetyleeniglykoli
PGA	engl. polyglycolic acid, polyglykolidi
PLA	engl. polylactid acid, polylaktidi
PLCL	engl. poly(L-lactide-co-ε-caprolactone), poly(L-laktidi-ko-ε-kaprolaktoni)
PLGA	engl. poly(D, L-lactide-co-glycolide), poly(laktidi-ko-glykolidi)
PTMC	engl. poly(trimethylene carbonate), polytrimetyleenikarbonaatti
TI	engl. tolerable intake, siedettävä saanti
USP	engl. The United States Pharmacopeia, Yhdysvaltain farmakopea
ppm	engl. Parts per million, miljoonasosa

1. JOHDANTO

Synteettisiä polymeerimateriaaleja on käytetty lääketieteellisissä applikaatioissa jo vuosikymmeniä. Synteettisiä polymeerejä oli onnistuttu kehittämään jo 1800-luvulla, mutta niiden kehittäminen ja käyttö yleistyivät vasta 1900-luvun alussa. [1, s. 3] Maailmansodat sekä niiden välinen aika kiihdyttivät polymeerien syntetisoimista ja käyttöä jokapäiväisessä elämässä. Synteettisten polymeerimateriaalien yleistyminen mahdollisti niiden käytön myös lääketieteessä. [2, s. 3–4] Polymeerejä alettiin käyttää erilaisiin tarkoituksiin kuten piilolinssihin, nivelproteeseihin, rintaimplanteihin ja verisuonisiirteisiin [3, s. 11–15]. Synteettisiä biohajoavia polymeerejä käytetään kohteissa kuten implanteissa, etenkin ortopediassa, lääketieteellisissä ompeleissa, kudosteknologiassa sekä lääkeannostelussa [4]. Polymeerien monet ominaisuudet, kuten hinta ja monipuolisuus, ovat varmistaneet niiden asemaa yhtenä eniten käytetyistä materiaalityypeistä lääketieteessä [5].

Kun polymeeriä, tai mitä tahansa materiaalia, käytetään korjaamaan kudonvaurioita, on tärkeää minimoida materiaalin itsensä tuomat riskit. Toisin sanoen on varmistettava käytettävän materiaalin soveltuvuus kohdekudosten ja niiden ympäristön olosuhteisiin. Materiaali ei saa tuoda lisää harmia vauriopaikalle. Polymeerin tulee siis olla yhteensopiva niiden kudosten kanssa, joihin se on kontaktissa [6, s. 379]. Tällöin puhutaan bioyhteensopivuudesta.

Polymeerin tulee olla lääketieteellistä laatuluokkaa, jotta sitä voidaan käyttää lääketieteessä. Tällä laatuluokituksella varmistetaan materiaalin bioyhteensopivuus. Yksiselitteistä määritelmää lääketieteelliselle laadulle ei kuitenkaan ole. Materiaalin bioyhteensopivuus täytyy kyetä osoittamaan osana tiettyä tuotetta ja sen aiottua käyttötarkoitusta, jotta sen laatu hyväksytään.

Tässä kirjallisuuskatsauksessa tarkastellaan synteettisten biohajoavien polymeerien lääketieteellisen laatuluokituksen määritelmää, luokituksen saaneiden materiaalien saatavuutta sekä koostumusta. Työssä kuvataan, lääketieteellisiin materiaaleihin kohdistuvia säädöksiä ja sitä miten biohajoavien polymeerien lääketieteellinen laatu varmistetaan. Lisäksi käydään läpi synteettisten biohajoavien lääketieteellisen laatuluokituksen polymeerien saatavuutta ja koostumusta sekä tarkastellaan sitä, kuinka niitä myyvät yritykset osoittavat materiaalin laadun.

2. BIOHAJOAVAT POLYMEERIT JA BIOYHTEEN-SOPIVUUS

Polymeerit voidaan jakaa stabiileihin ja biohajoaviin. Nimiensä mukaisesti stabiilit materiaalit eivät reagoi ympäristönsä kanssa ja biohajoavat polymeerit hajoavat pieniksi molekyyleiksi ympäristöolosuhteidensa vaikutuksesta. [7] Lääketieteessä biohajoavalla polymeerillä tarkoitetaan materiaalia, jonka ominaisuudet heikentyvät kemiallisen hajoamisen myötä kohdekudostensa olosuhteissa. Polymeeriketjut pilkkoutuvat, materiaalin molekyyliä pienenee ja lopulta polymeeri on hajoamistuotteina poistettu kehosta. [8] Materiaali voi hajota eri tavoin, esimerkiksi veden vaikutuksesta eli hydrolyyttisesti, entsyymaattisesti tai hapettumisen kautta [9, luku II.4].

Materiaalin bioyhteensopivuus on määritelty sen kykyä tuottaa sovelias vaste sille määrättyssä sovelluksessa [10, s. 40]. Bioyhteensopivuus on kaiken perusta, kun materiaalia käytetään kudostieteessä. Materiaalin turvallinen käyttö lääketieteessä onkin riippuvainen sen bioyhteensopivuudesta. Täten lääketieteellinen laatu on myös vahvasti kytköksissä materiaalin bioyhteensopivuuteen.

2.1 Synteettiset biohajoavat polymeerit ja niiden käyttö

Biohajoavilla polymeereillä on monia etuja. Lääketieteessä niitä käytetään usein niiden vaivattomuuden takia. Kirurgin työ helpottuu ja potilaan kärsimys pienenee, kun materiaalia ei tarvitse erikseen poistaa. Tämä myös alentaa hoidon kustannuksia. Biohajoavien polymeerien etuna on lisäksi niiden hyvä pitkäaikainen bioyhteensopivuus [11]. Synteettiset biohajoavat polymeerit tarjoavat laajemman valikoiman erilaisia materiaaleja ja siten myös käyttökohteita kuin luonnosta peräisin olevat polymeerit. Synteettisiä polymeerejä on käytetty luonnollisia pidempään, jolloin ne tunnetaan paremmin ja niille on valmiina paljon soveltuvia valmistusmenetelmiä. Polymeerien syntetisoiminen tarjoaa mahdollisuuden vaikuttaa valmistetun materiaalin ominaisuuksiin luonnonpolymeerejä paremmin. Luonnonpolymeereillä esiintyy myös enemmän materiaalin sisäistä sekä tuotantoerien välistä vaihtelua kuin syntetisoiduilla polymeereillä. [11]

Hyötyjensä takia synteettisiä biohajoavia polymeerejä on tutkittu paljon ja nykyään niitä on tarjolla useita. Yksi käytetyimmistä materiaaliryhmistä on polyesterit. Niiden käyttöä suositaan, koska polyesterien hajoaminen sekä hajoamistuotteiden hävittäminen on tehokasta. Yksi polyesterien haasteista on kuitenkin niiden taipumus hajota autokatalyyttisesti, eli niiden hajoaminen saattaa kiihtyä hajoamistuotteiden johdosta. Avoketjuihin

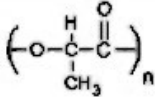
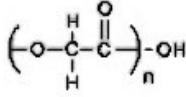
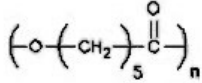
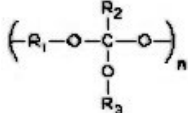
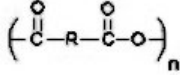
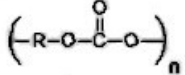
polyestereihin kuuluu materiaaleja, kuten polyglykolidi (PGA), polylaktidi (PLA) ja sen eri muodot, sekä kopolymeerit, kuten poly(laktidi-ko-glykolidi) (PLGA). [4, s. 364–365] PGA oli ensimmäisiä syntetisoituja biohajoavia polymeerejä ja sen kaupallinen käyttö lääketieteessä yleistyi heti 1970-luvun alussa [4, s. 364]. PLA:n sekä PLGA:n käyttö alkoi hyvin nopeasti tämän jälkeen. Esimerkiksi PLGA:n käyttö kaupallisesti alkoi jo noin 1974. PLGA:n isoimpia hyötyjä on se, että valmistuksessa sen laktidi ja glykolidi osuudet säädetään tarkasti, jolloin materiaalin ominaisuudet voidaan räätälöidä haluttuun tarkoitukseen. [12] PLA, PGA ja PLGA polymeerejä voidaan käyttää esimerkiksi lääketieteellisissä ompeleissa, ortopedisissä sovelluksissa ja tukimateriaaleina kudosteknologiassa [11], [13].

Avoketjuisista polyestereistä löytyy muitakin paljon käytettyjä materiaaleja, kuten polykaprolaktoni (PCL) sekä polybutyleenisukkinaatti (PBS). PCL on PGA:n ja PLA:n tavoin pitkään käytetty materiaali. Sen käyttö lääketieteessä yleistyi noin 1970-luvulla [14]. PCL materiaalilla on suhteellisen alhaiset valmistuskustannukset ja siitä on helppo muodostaa taipuisa ja huokoinen tukimateriaali, minkä takia sitä on sovellettu kudosteknologiassa. [13] PLA:n tavoin PCL hajoaa suhteellisen hitaasti, mikä rajoittaa sen käyttöä, mutta tarjoaa mahdollisuuksia esimerkiksi lääkkeen annostelujärjestelmissä [11]. PBS:n käyttökohteet ovat hyvin samanlaisia kuin PCL:n ja sen käyttöä tutkitaankin niin kudosteknologian kuin lääkeannostelun käyttötarkoituksissa [15], [16].

Polyortoesterit ovat toinen esterien ryhmä, jota käytetään paljon lääketieteessä avoketjuisten esterien lisäksi. Polyortoesterit ovat pintahajoavia ja niiden lasisiirtymälämpötilan säädeltävyys tekee niistä erityisesti soveltuvia perinteisille sulaprosessointimetoodeille [17]. Etenkin niiden herkkyys happamuudelle tekee niistä sopivia lääkeannostelussa [11].

Muita laajalti käytettyjä biohajoavia polymeeriryhmiä ovat esimerkiksi polykarbonaatit sekä polyanhydritit. Polyanhydritit ovat polyortoesterien tavoin pintahajoavia. Niiden etuna on, että kemiallisen rakenteen suunnittelulla voidaan vahvasti vaikuttaa materiaalin hajoamisnopeuteen. Nämä ominaisuudet tekevät niistä lääkeannosteluun hyvin soveltuvia materiaaleja. Useita eri polykarbonaatteja käytetään lääketieteessä. Monien muiden biohajoavien polymeerien tavoin polykarbonaatit soveltuvat hyvin lääkeannosteluun. [12] Tämän ryhmän materiaalien käyttöä rajaa kuitenkin niiden matala lujuus. Polykarbonaatit eivät siis sovellu lujuutta vaativiin kudoksiin, kuten luihin, mutta niiden käyttö pehmeiden kudosten implantteina on osoittautunut hyödylliseksi. Polykarbonaatit täytyy usein kopolymeroida jonkin toisen polymeeriryhmän monomeerien kanssa esimerkiksi lujuus syistä. Tällöin ne itse lisäävät joustavuutta kopolymeeriin. Eräs tällainen materiaali on polytrimetyleenikarbonaatti (PTMC). [11]

Taulukko 1: Käytetyimmät synteettiset biohajoavat polymeerit ja niiden ominaisuudet

Polymeeri	Sovelluskohteet	Hyödyt	Haitat
Polylaktidi PLA [12], [13], [18] 	Kudosteknologia, lääkeannostelu, implantit	Prosessoitavuus, saataavuus	Happamat hajoamistuotteet, hidas hajoaminen
Polyglykolidi PGA [11], [13] 	Kudosteknologia, lääkeannostelu, implantit	Hyvät mekaaniset ominaisuudet	Happamat hajoamistuotteet, nopea hajoaminen, hydrolyyttinen herkkyys
Polykaprolaktoni PCL [12], [13], [19, s. 84] 	Kudosteknologia, lääkeannostelu, biohajoavat ompelleet	Prosessoitavuus, saataavuus	Hidas hajoaminen
Polyortoesterit [11]–[13] 	Lääkeannostelu	Happamuudelle herkkä hajoaminen, hallittava hajoamisaika	Huonot mekaaniset ominaisuudet
Polyanhydridit [11]–[13] 	Kudosteknologia, lääkeannostelu	Hallittava hajoamisaika, monomeerijoustavuus, pintahajoava	Alhaiset molekyyli-massat, huonot mekaaniset ominaisuudet
Polykarbonaatit [11]–[13] 	Kudosteknologia, lääkeannostelu, kiinnitteet	Pintahajoava	Hidas hajoaminen, vaatii kopolymeroinnin, matala lujuus

Käytetyimmät synteettiset biohajoavat polymeerit, niiden sovellukset ja ominaisuudet on kerätty yhteen yllä olevaan taulukkoon 1. Tässä on taulukoituna polymeerien ja

polymeeriryhmien tärkeimpiä ominaisuuksia, jotka vaikuttavat niiden käyttöön. Taulukossa on myös havainnollistavat kuvat materiaalien monomeereistä.

2.2 Laatuvaatimukset

Lääketieteellisten laitteiden laatuvaatimukseen kuuluu, että ne testataan monien eri asioiden, kuten myrkyllisyyden, ihoärsytyksen ja hajoamistuotteiden suhteen [20]. Verrattuna lähes inertteihin materiaaleihin biohajoaviin polymeereihin kohdistuu tarkemmat laatuvaatimukset. Siinä missä kaikkien kudoskopetuksessa olevien materiaalien tulee täyttää käytössä tietyt edellytykset, biohajoavia materiaaleja käytettäessä täytyy niiden lisäksi ottaa huomioon materiaalin hajoamistuotteet ja niiden poistuminen kehosta [21]. Polymeerin hajoamistuotteet päätyvät potilaan elimistöön, jolloin on todella tärkeää, ettei materiaali sisällä mitään ongelmia aiheuttavaa [22].

Raaka-aineen koostumus on olennaista sen bioyhteensopivuuden kannalta. Synteettinen polymeeri sisältää itsensä polymeerin lisäksi esimerkiksi sen jäännösmonomeerejä ja muita valmistuksesta peräisin olevia aineita. Polymeroinnissa käytetään monia eri aineita kuten erinäisiä liuottimia tai metalleja, jotka toimivat katalyytteinä [23]. Näitä epäpuhtauksia jää lopulliseen raaka-aineeseen ja ne on tunnettava hyvin sekä niiden osuudet lopullisessa tuotteessa tulee minimoida.

Raaka-aineiden tulee täyttää lopulliselle tuotteelle asetetut vaatimukset, mutta raaka-aineiden lääketieteellinen laatu ei kuitenkaan riitä, koska lopullisen tuotteen bioyhteensopivuuteen vaikuttaa moni muukin asia. Koko valmistusprosessin ja sen osien tulee täyttää asetetut vaatimukset. Lähes kaikki synteettiset biohajoavat polymeeriraaka-aineet ovat termoplasteja ja tarkoitettu sulaprosessointiin. Raaka-aine on siis lähes aina granulaatteina, joista tuote valmistetaan. Materiaalin prosessointi muuttaa aina polymeerin rakennetta ja koostumusta esimerkiksi lämpötilan ja kosteuden vaikutuksesta. On kuitenkin varmistettava, että prosessointi ja sen vaikutukset tunnetaan ja ne pysyvät hallinnassa [24]. Valmistusprosessin tulee olla vaaditulla tasolla olosuhteisiin liittyvien asioiden, kuten puhtauden, lämpötilan ja kosteuden suhteen, mutta myös prosessiin liittyvien asioiden, kuten jäljitettävyyden ja tehokkuuden suhteen.

Muita bioyhteensopivuuteen vaikuttavia osa-alueita ovat tuotteen sterilointi, pakkaus ja varastointi. Esimerkiksi sterilointimetodin tulee soveltua tuotteen materiaaleille, koolle ja muodolle. [25] Pakkauksen sekä sen varastoinnin tulee tapahtua olosuhteissa, jotka eivät vahingoita tuotetta ja sen materiaaleja. Biohajoavien materiaalien kohdalla esimerkiksi vallitsevalla kosteudella on iso vaikutus tuotteen säilymisen kannalta [26]. Jos

raaka-aine tai sen käsittely valmistuksessa ja sen jälkeen eivät täytä asetettuja laatuvaatimuksia, ei lopulliseen tuotteeseen voi luottaa.

Tässä työssä keskitytään raaka-aineiden bioyhteensopivuuteen ja laatuvaatimuksiin. Vaikka raaka-aineet eivät yksinään määrää tuotteen bioyhteensopivuutta, on niillä iso osa sen rakentamisessa. Mikäli raaka-aine ei täytä vaatimuksia, ei mikään valmistuksen vaihe tule sitä korjaamaan eikä lopputuotteen bioyhteensopivuus ole vaaditulla tasolla. Raaka-aineen asema tuotteen laadun rakentamisessa on keskeinen.

3. LÄÄKETIETEELLISEN LAATULUOKITUKSEN SÄÄTELY

Lääketieteellisten laitteiden ja materiaalien bioyhteensopivuutta ja sen todentamista ohjeistavat, säätelevät ja valvovat monet eri tahot. Usein säätelevä taho riippuu valtiosta tai maanosasta, jossa tuotetta myydään. Esimerkiksi lääketieteellistä tuotetta on ei voi myydä Yhdysvalloissa ilman FDA:n (Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto) ja Euroopassa ilman EMA:n (Euroopan lääkevirasto) hyväksyntää. Kuitenkin on myös olemassa maailmanlaajuisesti toimivia järjestöjä, jotka tarjoavat standardeja ja muita ohjeita bioyhteensopivuuden osoittamiseksi. Jotkut kansalliset säätelytahot saattavat kelpuuttaa tällaisen globaalisti pätevän ohjeistuksen seuraamisen omilla markkinoillaan. Tällöin pääsy useamman maan markkinoille voi olla helpompaa yrityksille, jotka noudattavat tällaista kansainvälistä standardia [27].

Euroopassa lääkinnällisiä laitteita säätelee Euroopan lääkevirasto EMA. Vuonna 2017 EMA julkaisi lääkinnällisiä laitteita ja niiden markkinoille tuloa koskevan MDR:n eli EU2017/745-asetuksen. Tämä asetus painottaa lääketieteellisen tuotteen riskienhallintaa sekä turvallisuutta [28]. Lisäksi MDR:n tavoitteena on tuoda läpinäkyvyyttä markkinoilla olevien tuotteiden bioyhteensopivuuden osoittamiseen [29]. Tämä MDR:n asetus ei kuitenkaan ota kantaa materiaalien lääketieteellisen laadun määritykseen [30].

Eniten maailmanlaajuisia bioyhteensopivuuteen liittyviä kriteerejä on määrittänyt kansainvälinen standardoimisjärjestö (ISO). Yksi sen tärkeimmistä lääketieteellisiin laitteisiin kohdistuvista standardeista on ISO 10993. Tämä moniosainen standardisarja kuvaa lääketieteellisille laitteille tehtäviä biologisia testejä ja määrää laitteiden bioyhteensopivuuden osoittamisesta [31]. Standardi muodostaa yhtenäisen pohjan biologiselle arvioinnille [32]. ISO 10993 -sarjaan kuuluu lukuisia osia (liite A). Näitä ovat muun muassa osat, jotka kertovat kuinka materiaalin karakterisointi tehdään ja kuinka kehoon vapautuvien aineiden raja-arvot sekä hajoamistuotteet määritetään [21], [33], [34].

Tämä standardisarja on laajalti käytössä Euroopassa ja se onkin niin Euroopan kuin Suomenkin standardoimisjärjestön hyväksymä [32]. Myös Yhdysvalloissa kyseinen standardisarja on hyväksytty, mutta FDA on julkaissut tästä tarkemman version, jossa on poikkeuksia sekä tarkennuksia standardin soveltamiseen [28]. Koska ISO 10993 standardi on tarkka ja tasokas, sitä pidetään yritysten taholla epävirallisena lääketieteellisen laadun sekä bioyhteensopivuuden osoittajana [35].

Kansainvälisellä standardoimisjärjestöllä on myös muita bioyhteensopivuuden osoittamiseen sekä ylläpitämiseen liittyviä standardeja. Standardi ISO 14971 kertoo, kuinka riskinhallintaprosessia sovelletaan lääketieteellisille laitteille [36]. Tämä antaa tarkan kuvauksen riskianalyysistä, -arviosta ja -kontrollista tuotannon eri vaiheissa [36]. ISO 14971 toimii ikään kuin täydennyksenä ISO 10993 -sarjan ensimmäiselle osalle. Biologiset arviot vaativat myös analyysin tuotantoprosessista [32]. Tässä auttaa laatustandardi ISO 9001 sekä sitä täydentävä ISO 13485. Ensin mainittu kuvaa yleistä laatujärjestelmää ja sen vaatimuksia, kun taas jälkimmäinen kertoo samasta laatujärjestelmästä lääkinnällisiä laitteita valmistavien yritysten kannalta. Se sisältää siis täydennyksiä ja tarkennuksia ISO 9001 -standardiin. [37], [38] Yritysten laatua ohjaavat standardit ovat usein käytössä lääketieteellisiä laitteita valmistavilla yrityksillä, koska niiden noudattaminen osoittaa yrityksen toiminnan olevan luotettavaa ja jäljitettävissä.

Lääketieteellisen laadun eli niin sanotun ”medical grade” materiaalin määritelmästä ei ole mainintaa säädöksissä eikä standardeissa. Kumpikaan toimijoista FDA ja EMA ei ole määritellyt tai listannut lääketieteellisen laadun materiaaleja. Standardit puolestaan kuvaavat toimintatapoja eli kuinka testit on tehtävä, eivätkä ne ota sinällään kantaa lääketieteellisen laadun määrittämiseen.

3.1 Laitteiden luokittelu ja riskinhallinta

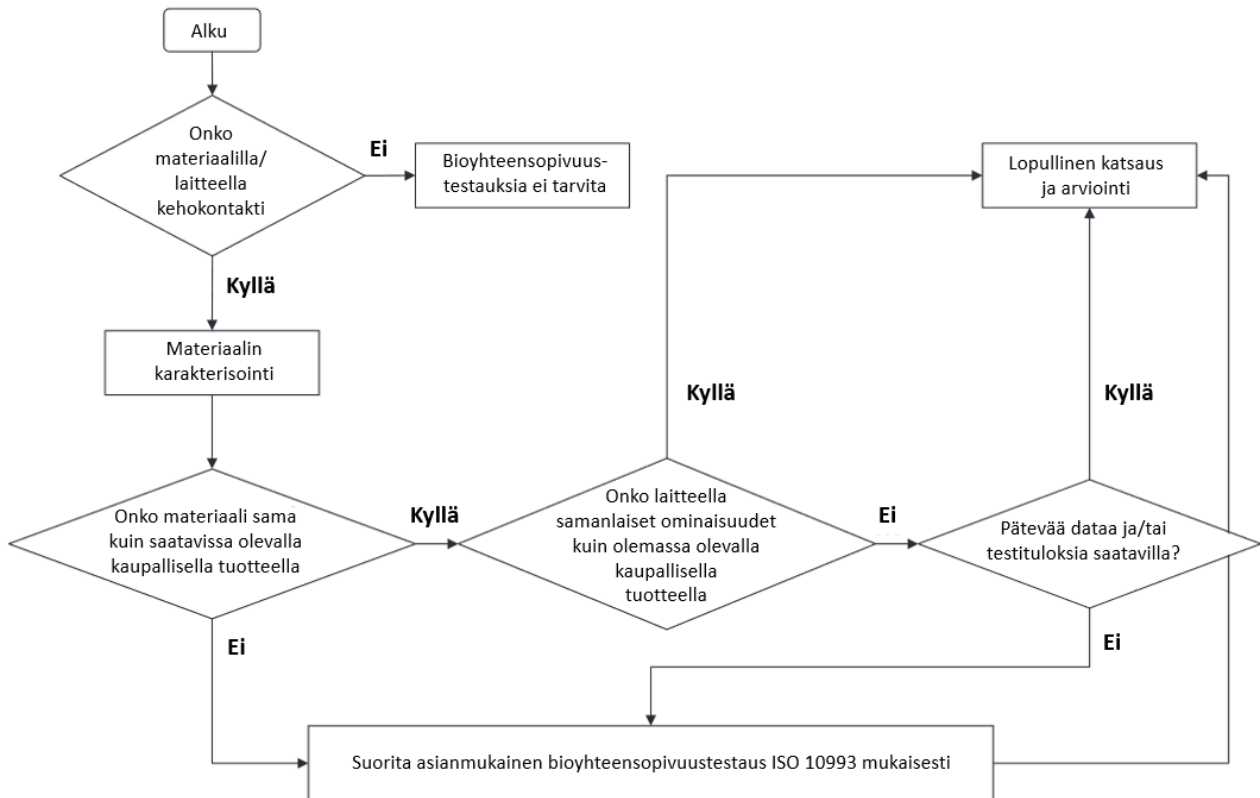
Lääkinnällisten laitteiden asetuksessa EU2017/745 määrätään kaikille lääkinnällisille laitteille luokka, jonka perusteella sen vaatimukset määritellään. Luokittelu perustuu laitteen invasiivisuuteen ja aktiivisuuteen. Luokkien sisällä otetaan huomioon myös laitteen käyttöikä. Ei-invasiiviset laitteet ovat luokkaa I. Mikäli laite on invasiivinen, se kuuluu luokkaan II, jonka sisällä laitteen käyttöikä määrittää luokitellaanko se ryhmään IIa vai IIb. Aktiiviset tuotteet kuuluvat useimmiten luokkaan III, mutta myös IIa ja IIb saattavat sisältää aktiivisia laitteita. Jaot eivät ole täysin lopullisia, vaan jokaisessa luokassa on poikkeuksia ja sääntöjä, joiden nojalla esimerkiksi invasiivinen laite voi kuulua luokkaan I luokan II sijasta. Nämä säännöt on listattu selkeästi asetuksen kahdeksannessa liitteessä. [29]

Hieman samanlainen, jopa selkeämpi, luokittelutapa on aiemmin mainitussa kansainvälisen standardiliiton standardisarjassa ISO 10993. Tärkein tämän standardisarjan osa on sen ensimmäinen ISO 10993-1, joka kuvaa laitteiden bioyhteensopivuuden testaamista ja testien suunnittelua osana riskinhallintaprosessia. Sarjan mukainen laitteiden luokittelu ja eri luokkien vaatimukset on esitelty standardin ensimmäisessä osassa. Informaatio on koottu standardissa olevaan taulukkoon (liite B). Lääketieteelliset laitteet jaetaan kolmeen osaan niiden lokaation perusteella: pintalaitteisiin, ulkosiin viestintälaitteisiin

sekä implantteihin. Luokkien sisällä ne jaetaan vielä kudosten mukaan. Esimerkiksi pinta-laitteen kohdalla luokitus riippuu siitä, onko laite kosketuksissa ihoon vai limakalvoon, kun taas implanteilla luokitusero tulee verikosketuksen ja kudoskopketuksen välille. Kolmantena luokitustapana on laitteen käyttöikä, jossa jako tehdään kolmeen osaan: alle 24 tuntia, alle ja yli 30 päivää. [31]

Laitteiden luokittelu vaikuttaa tuotteiden valmistukseen ja testauksen tasoon. Käyttöikä voi vaikuttaa esimerkiksi siihen mitä aineita tuotteesta elimistöön joutuu ja kuinka paljon. Riski haitallisten aineiden vapautumiselle on sitä pienempi mitä vähemmän aikaa materiaali on kehossa. Tämän vuoksi pidemmän käyttöiän tuotteille on tarkemmat vaatimukset esimerkiksi toksisuuden kannalta ja siten luokittelu vapauttaa lyhyen käyttöiän tuotteet samalta tarkastelulta. [29], [31] Tarkemmat vaatimukset voivat kuitenkin olla voimassa lyhyestä käyttöiästä huolimatta, mikäli kudostyyppi sitä vaatii. Esimerkiksi verikosketuksessa olevat implantit tulee testata tarkemmin kuin luuimplantit, koska veren kanssa kosketuksessa oleva laite on välillisesti kosketuksessa koko kehoon. [31]

ISO 10993-1 kuvaa lisäksi bioyhteensopivuuden arvioinnin kokonaisuutta. Standardisarja esittelee bioyhteensopivuustestauksen yleiset raamit eikä niinkään yksiselitteistä tarkastuslistaa, joka tulisi käydä kokonaan läpi [28]. Arvioinnin vaiheita ja eri väyliä kuvataan yksinkertaistetussa virtauskaaviossa (kuva 1). Standardissa on esitetty yksityiskohtaisempi virtauskaavio, joka löytyy työn liitteestä C.



Kuva 1: Virtauskaavio ISO 10993 standardin mukaisesta bioyhteensopivuusarviosta, muokattu lähteestä [26]

Bioyhteensopivuusarviointi tulee tehdä, kun tuotteella tai materiaalilla on kehokontakti. Ensimmäinen vaihe on materiaalin karakterisointi, johon ISO 10993 standardisarjan osa 18 tarjoaa tarkat ohjeet. Mikäli markkinoilla on jo samaa materiaalia sisältävä tuote, testaaja ohjeistetaan vertaamaan laitteensa sekä markkinoilla olevan tuotteen ominaisuuksia, valmistus- ja sterilointimenetelmiä, muotoa sekä kudosekontaktia markkinoilla olevan tuotteen vastaaviin. Markkinoilla olevan tuotteen bioyhteensopivuudesta on löydettävä pätevää dataa. Mikäli vertailun vaatimukset eivät täyty, on uudelle tuotteelle tehtävä bioyhteensopivuustestaus ISO 10993 sarjan mukaisesti. [25], [31]

Mikäli tuotteessa olevan materiaalin riskienhallinnasta löytyy pätevää tietoa, voidaan kyseisen materiaalin bioyhteensopivuus todentaa datan perusteella. Tällöin jo markkinoilla olevan tuotteen materiaaleista ja kemiallisista seoksista pitää löytyä toksisuusmittauksia. Markkinoilla olevan tuotteen tietojen tulee olla yhteensopivaa uuden tuotteen materiaalmäärään sekä kehon sijainnin suhteen. [31]

3.2 GMP – good manufacturing practice

GMP (good manufacturing practice) kuvaa nimensä mukaisesti tuotannossa noudatettuja hyviä toimintatapoja. GMP on eräänlainen toimintaan liittyvä standardi, jota lääketieteellisten tuotteiden tai materiaalien valmistajien tulisi vähintään noudattaa. [39] GMP

periaatteilla ja toimenpiteillä varmistetaan tuotteen laatu ja pidetään huolta, ettei tuotteen valmistus heikennä sitä. [40]

Euroopan lääkevirasto huolehtii, että markkinoilla olevien lääkintään tarkoitettujen tuotteiden valmistus noudattaa hyviä tuotannon toimintatapoja. EMA on listannut GMP-vaatimukset ja -ohjeet, joita lääkeviraston asettamat tarkastajat valvovat. Uusi tuote tulee rekisteröidä näiden GMP-vaatimusten suhteen ja sen ohjeita tulee noudattaa, mikäli haluaa lääkinnällisen tuotteensa EU:n markkinoille. [39] EMA on listannut lääkinnällisten raaka-aineiden hyvän tuotannon toimintatavat EMA:n sisäisen säätelyelimen ICH:n laatujärjestelmään. Dokumentti ICH Q7 kuvaa tarkasti tuotannon eri vaiheet hyvien toimintatapojen mukaisesti ja se onkin valmistajille tarkoitettu laatuohjejärjestelmä. [41]

Erinäiset toimijat kuten ECA (European compliance association) tarjoavat GMP-sertifikaatteja ja -koulutuksia alan yritysten henkilöstölle. ECA on järjestönä perehtynyt hyvin Euroopan GMP-vaatimukseen ja auttaakin yrityksiä näiden saavuttamisessa. [42], [43] Suomessa GMP-vaatimusten noudattamista valvoo Euroopan lääkeviraston alaisuudessa toimiva Fimea. Täällä noudatetaan EMA:n asettamia GMP-vaatimuksia ja todistusta niiden noudattamisesta haetaan Fimealta. [40] Myös Yhdysvalloissa on omat GMP-säännöt, jotka määrää FDA [44]. Niitä tulee noudattaa, mikäli aikoo Yhdysvaltojen markkinoille.

3.3 Materiaalin epäpuhtaudet

Edellä mainitut tahot vaikuttavat lääketieteessä käytettävien materiaalien epäpuhtaustasoon. EMA:n alaisuudessa toimivan ICH-säätelyelimen laatujärjestelmässä on oma osuutensa materiaalin sisältämille epäpuhtauksille. ICH Q3 on neliosainen dokumentti-kooste, jossa kuvataan uusien lääkinnällisten tuotteiden jäämiä sekä, miten niiden suhteen tulisi toimia. A-osa määrittää lähinnä lääkeaineiden epäpuhtauksia eikä niinkään koske materiaaleja [45].

B-osassa puhutaan sen sijaan lääkinnällisten tuotteiden epäpuhtauksista ja niiden määrittämisestä. Näihin luetaan myös materiaalin hajoamistuotteet. Dokumentti kuvaa, kuinka tuotannosta peräisin olevat hajoamistuotteet on dokumentoitava ja kuinka niitä tulee tarkkailla osana laatujärjestelmää. ICH Q3B listaa hajoamistuotteille määritettävät kynnysarvot ja kertoo, mitä tulee tehdä, mikäli nämä ylittyvät. [46]

C-osa käsittelee jäännösluottimien määrittämistä ja käsittelyä. ICH Q3C kuvaa jäännösluottimet orgaanisiksi epävakaaiksi kemikaaleiksi, joita käytetään tai tuotetaan valmistuksessa. Aineita jääkin usein materiaaleihin juuri valmistusprosessien takia. Jäännösluottimet tulisi poistaa valmiista tuotteesta niin hyvin kuin mahdollista. [47]

Jäännösluottimet jaetaan kolmeen eri ryhmään: Ensimmäiseen ryhmään kuuluvat kaikkein toksisimmat aineet, joiden käyttöä tulee välttää. Tähän ryhmään kuuluvien aineiden käyttö vaatii hyviä perusteluja. Toinen ryhmä sisältää vähemmän toksiset aineet, joiden käyttöä tulee rajoittaa. Kolmanteen ryhmään kuuluvien aineiden toksisuus taas on todella minimaalinen. ICH Q3C on taulukoinut esimerkkejä jokaisesta luokasta. Ensimmäisen ryhmän luottimista on taulukossa niiden sallittu annoskonsentraatio sekä syy, miksi kyseinen aine on vaarallinen. Ryhmään kuuluu esimerkiksi bentseeni, jonka konsentraatorajaksi on listattu 2 ppm ja syyksi sen karsinogeenisyys. Toisen luokan aineille on taulukossa kerrottu PDE (Sallittu päivittäinen annos) sekä konsentraatoraja. Listasta löytyy monia liuotinaineita, esimerkiksi tolueni, jonka sallituksi konsentraatorajaksi on määritetty 890 ppm. Kolmannen ryhmän aineille ei ole annettu tarkkoja raja-arvoja niiden matalan toksisuuden takia. Taulukoituina on vain aineet nimineen. Taulukon ohessa mainitaan kuitenkin, että kolmannen ryhmän luottimille pätee yhteinen linjaus, jossa konsentraatorajana on 5000 ppm. Tähän ryhmään kuuluu esimerkiksi aseton. [47]

ICH Q3 sarjan viimeinen eli D-osa kuvaa alkuaine-epäpuhtauksia. Jäännösluottimien mukaisesti alkuaineetkin jaetaan kolmeen luokkaan. Ensimmäiseen luokkaan kuuluvat toksisimmat alkuaineet kuten lyijy ja elohopea. Näiden alkuaineiden käyttöä on rajoitettava tai se on lopetettava kokonaan. Ensimmäisen luokan alkuaineet ja niiden mahdolliset lähteet vaativat tarkan arvioinnin osana riskienhallintajärjestelmää. Toiseen luokkaan luokitellaan alkuaineet, joiden toksisuus riippuu tavasta, jolla ne päätyvät kehoon. Toinen luokka jaetaan edelleen kahteen osaan sen mukaan, kuinka todennäköistä on, että lääkinnällisessä laitteessa on kyseistä alkuainetta. Luokkaan 2A kuuluu alkuaineita kuten nikkeli ja koboltti, kun taas 2B luokkaan kuuluvat esimerkiksi hopea, kulta ja palladium. 2B luokan materiaaleja on hyvin harvassa ja niiden erittyminen muiden materiaalien ohella on epätodennäköistä. Kolmannesta luokasta löytyvät minimaalisen toksisuuden omaavat alkuaineet kuten litium, kupari ja kromi. [48]

EMA:n tarjoama ohjeistus tuotteiden sisältämiin aineisiin on tarkka ja se tarjoaa paljon käytännön esimerkkejä kuten jäännösluottimien osalla näkyy. Dokumenttisarjaa suurpiirteisemmän ohjeistuksen tarjoaa standardoimisjärjestö ISO. Osa 17 ISO 10993 standardisarjasta sisältää ohjeet raja-arvojen määrittämiseksi aineille, jotka saattavat vuotaa laitteista kehoon [33]. Standardissa määritellään muun muassa materiaalien epäpuhtauksien kannalta tärkeä käsite TI (siedettävä saanti). Tällä tarkoitetaan arviota tietyn aineen määrästä, jonka keho kestää ilman aineen aiheuttamaa havaittavaa haittaa. ISO 10993-17 kuvaa, kuinka TI:n rajat lasketaan. Lisäksi siellä on muita epäpuhtausrajojen määrittämiseen liittyviä laskukaavoja. Monet kaavoista löytyvät myös ICH Q3 -dokumentista. Standardissa kokonaismäärittelyä auttaa kuitenkin virtauskaavio, joka kuvaa koko

prosessin aineen tunnistuksesta lopullisten rajojen määrittämiseen. Prosessissa tulee huomioida muun muassa epäpuhtausaineen toksisuus, karsinogeenisyys ja sen aiheuttama ärsytys. [33]

4. KAUPALLISET BIOHAJOAVAT POLYMEERIT

Kaupallisten tahojen tulee vastata niille asetettuihin vaatimuksiin, jotta ne voivat myydä lääkinnällisiä laitteita ja niihin tarkoitettuja materiaaleja. Yritysten on todistettava tuotteidensa lääketieteellinen laatu. Tällä hetkellä esimerkiksi lääkinnällisten laitteiden ase- tukseen eli MDR:ään vastaaminen on Euroopan Unionin markkinoilla toimiville yrityksille tärkeää, että ne voivat jatkaa tuotteidensa myymistä. Joissain tapauksissa tällainen vaa- timusten kiristyminen voi aiheuttaa taloudellisia ongelmia etenkin pienille yrityksille [30].

Koska tarkkaa määritelmää lääketieteellisen laadun raaka-aineille ei ole, lääkinnällisiä materiaaleja myyvien yritysten taholla on luotu ikään kuin oma määrittely sille [35]. Tässä luottamuksella on iso osa. Materiaalin sekä sitä myyvän yrityksen luotettavuus tulee osoittaa mahdollisille ostajille. Esimerkiksi tietyn laatujärjestelmän noudattaminen lisää läpinäkyvyyttä yrityksen toimintaan ja siten se lisää myös luottamusta ostajan näkökul- masta.

Monia synteettisiä biohajoavia polymeerejä käytetään lääketieteellisissä kohteissa, ku- ten luvussa kaksi kerrotaan. Lääketieteellisten materiaalien myyntiin on erikoistunut yri- tyksiä, mutta niitä myy myös yritykset, jotka keskittyvät monen eri toimialan materiaalei- hin. Tällaisten yritysten eri materiaalien määrässä sekä luotettavan näytön tarjoamisessa voi olla hyvinkin paljon eroja. Jotkut lääkinnällisiä laitteita valmistavat yritykset voivat myös syntetisoida materiaalinsa itse.

Tässä luvussa käydään läpi markkinoilla olevien synteettisten biohajoavien polymeerien saatavuutta ja sitä, kuinka niitä kauppaavat yritykset osoittavat lääketieteellisen laadun ja luotettavuuden. Lisäksi esitellään markkinoilla olevista materiaaleista annettua dataa niin puhtauden kuin datan kattavuudenkin kannalta.

4.1 Saatavuus

Markkinoilla olevia synteettisiä biohajoavia polymeerejä lääketieteelliseen tarkoitukseen myyviä yrityksiä on kerätty liitteenä olevaan taulukkoon (liite D). Taulukossa esitellään yrityksillä myynnissä olevat materiaalit. Mikäli myytävän materiaalin muoto on kerrottu, on se ilmoitettu taulukossa.

Lyhyenkin raaka-aine -etsinnän jälkeen on huomattavissa, että luvun kaksi väite PLA:n, PGA:n ja PCL:n helpoimmasta saatavuudesta pitää paikkaansa (liite D). Näiden materi- aalien pitkä käyttöhistoria ja todennettu toimivuus monessa eri kohteessa on luultavasti lisännyt niiden kysyntää ja saatavuutta sen mukaan. Liite D osoittaa, että useimmilla

biohajoavia polymeerejä myyvillä yrityksillä on näitä materiaaleja valikoimassaan. PLA, PGA ja PCL polymeerejä löytyy myynnistä niin lääketieteellisiä materiaaleja myyviltä yrityksiltä kuin myös yrityksiltä, jotka eivät ole erikoistuneet vain lääketieteeseen vaan toimittavat materiaaleja myös muille aloille.

Sellaisia polymeerejä, joita on saatavilla vähemmän kuin edellä mainittuja, löytyy yleensä myynnistä vain lääketieteeseen erikoistuvilta yrityksiltä. Tällaisia synteettisiä biohajoavia polymeerejä ovat esimerkiksi polyortoesterit ja polyanhydritit. Etenkin CD-Bioparticles yrityksellä, joka on erikoistunut lääkkeen annostelujärjestelmissä käytettäviin materiaaleihin, on laaja skaala eri biohajoavia materiaaleja niin kopolymeerejä kuin homopolymeerejä [49]. Harvassa olevien synteettisten biohajoavien polymeerien joukkoon lukeutuvat myös PDO (polydioksanoni), PEG (polyetyleeniglykoli) sekä PTMC. Tarkasti etsimällä näitäkin materiaaleja löytyy myynnistä. Esimerkiksi jo mainittu CD-Bioparticles myy kyseisiä materiaaleja. Covestro taas myy polykarbonaatteja lääkinnällisiin tarkoituksiin [49], [50].

Lääketieteeseen tarkoitettuja synteettisiä biohajoavia kopolymeerejä on myös monella yrityksellä myynnissä. Mikäli yritys myy tiettyjä polymeerejä, on usein saatavilla myös kyseisten materiaalien monomeerejä sisältäviä kopolymeerejä. Useimmiten viimeistään pyytämällä yritykset voivat kustomoida kopolymeerejä. Yleisin markkinoilla oleva kopolymeeri on PLGA. Sen käyttö on jatkunut lähes yhtä kauan kuin siinä olevista monomeereistä koostuvien PLA ja PGA polymeerien. Myös suhteellisen yleinen lääketieteellisiin sovelluksiin myytävä kopolymeeri on laktidista ja kaprolaktonista muodostuva PLCL. Tämänkin käyttö perustuu sen rakenneosien pitkään käyttöön ja saatavuuteen. Myynnissä on myös harvinaisempia polymeeriyhdistelmiä (liite D). Etenkin yrityksillä, jotka erikoistuvat lääketieteeseen myytäviin materiaaleihin. Näissäkin on kuitenkin usein kopolymeeroitu jotakin paljon käytettyjen polymeerien, kuten PLA, PGA tai PCL, rakenneosia.

Markkinoilta löytyy valmiiden polymeeriraaka-aineiden lisäksi polymeerien lähtöaineita. Näitä voi ostaa ja niistä syntetisoida polymeeriraaka-aine itse. Tämä on yleinen käytäntö esimerkiksi tutkimuksissa. Etenkin sellaisissa, joissa tehdään polymeeristä tietynlainen rakenne kuten huokoinen tukirakenne tai kalvo [51]. Tutkimuksissa käytetyt materiaalit eivät kuitenkaan välttämättä ole lääketieteellistä laatua, vaan niissä voidaan käyttää tutkimuslaadun eli niin sanottuja "research grade" materiaaleja. Polymeerien lähtöaineita myy esimerkiksi Sigma-Aldrich sekä CD-Bioparticles [49], [52]. Polymeerien syntetisointi itse voi olla helpompi vaihtoehto, jos tarkoituksena on käyttää polymeeriä, jota ei ole helposti saatavilla.

Markkinoilla olevia synteettisiä biohajoavia polymeerejä on monessa eri muodossa. Yleisimmin polymeerejä myydään erilaisina granulaatteina tai muina pieninä paloina kuten pelletteinä. Jotkut yritykset myyvät materiaaleja myös 3D printtaukseen tarkoitettuina filamentteina. Joillain yrityksillä on vaihtoehtona ostaa polymeeri jauheena tai hiutaleina (flakes). Polymeeriraaka-aineen muodolla voidaan esimerkiksi optimoida jotain valmistustapaa kuten filamentilla 3D printtausta ja granulaatit taas soveltuvat paremmin perinteisiin sulaprosesseihin kuten ekstruusioon.

4.2 Markkinointi

Liitteen D taulukossa on koottuna eri ilmaisuja, joita yritykset käyttävät markkinoidessaan raaka-aineen olevan tarkoitettu lääketieteelliseen tarkoitukseen. Monella yrityksellä lukee myymänsä polymeerin tiedoissa sen olevan bioyhteensopivaa. Sitäkin useampi yritys taas myy tuotettaan sanoilla ”medical grade”, eli lääketieteellinen laatu on mainittu jo tuotteen kuvauksessa.

Tämä markkinointi-ilmaus ei kuitenkaan itsessään todista tuotteen laatua vaan se pitää todistaa. Osa markkinoilla olevista yrityksistä eivät selitä lääketieteellistä laatua mitenkään, vaikka käyttävät ”medical grade” -kuvauksia. Näiltä yrityksiltä saattaa puuttua laatuun ja luotettavuuteen viittaava data ja sertifikaatit. On niitäkin yrityksiä, jotka osoittavat luotettavuutensa ”medical grade” sanan takana. Esimerkiksi ITVP Denkendorf liittyy sen ISO 13485 laatujärjestelmän noudattamiseen ja Covestro taas todistaa sen bioyhteensopivuustestauksella ISO 10993-1 -standardin mukaisesti [50], [53].

Materiaaleja myyvät yritykset osoittavat tuotteensa laadun monella eri tavalla. Jotkut osoittavat sen sertifikaateilla, jotkut laatujärjestelmillä, toisinaan taas noudatetuilla standardeilla tai esimerkiksi FDA:n hyväksynnällä. Yleistä on, että lääkinnällisiin laitteisiin myytävillä materiaaleilla on sen ominaisuuksia kuvaava tuoteseloste. Näissä usein esitetyissä selosteissa voidaan kuvata niin teknisiä kuin laatuunkin liittyviä tietoja.

Laatujärjestelmien noudattaminen on hyvin yleistä yrityksille, jotka myyvät materiaaleja lääketieteellisiin tarkoituksiin. Kuten liitteessä D näkyy, lähes kaikki tässä työssä tarkastellut yritykset noudattavat joko ISO 13485 tai ISO 9001 standardien laatu toimintaa. Näiden kansainvälisesti standardoitujen laatujärjestelmien lisäksi yrityksen toiminnan luotettavuutta voidaan korostaa noudattamalla esimerkiksi Euroopan Unionin tai FDA:n standardoimaa GMP:tä eli tuotannon hyviä toimintatapoja. Osoittamalla, että yritys noudattaa jotain näistä tuotantoon sekä laatuun liittyvistä standardeista herättää luottamusta yrityksen toimintaan. Kuten aiemmin mainittu, laatujärjestelmän noudattaminen lupaa ostajalle yrityksen toiminnan läpinäkyvyyttä ja luotettavuutta.

Yritykset osoittavat luotettavuutensa noudattamalla myös muita standardeja kuten ISO 10993. Biologisten testausten tekeminen standardin mukaisesti on itsessään materiaalin bioyhteensopivuuden osoittamisessa tärkeä, joten sen yhdistäminen tuotteeseen on hyvä tapa osoittaa sen lääketieteellinen laatu. Osa yrityksistä ilmoittavat noudattavansa FDA:n säädöksiä tai Yhdysvalloissa toimivan USP:n (Yhdysvaltain farmakopea) standardeja. FDA:n hyväksyntä tuotteelle tai toiminnalle on jo itsessään osoitus yrityksen toiminnan läpinäkyvyydestä.

4.3 Koostumus

Monilla materiaaleja myyvillä yrityksillä on erilliset tuoteselosteet jokaisesta tuotteestaan. Näissä esitteissä kuvataan tuotetta yleisesti, annetaan tarkempaa tietoa sen ominaisuuksista sekä kuvataan sen pakkausta ja säilytystä. Vaikka selosteiden sisältämä tieto ja laajuus eroavat paljon toisistaan, luo tuoteselosteen omaaminen jo itsessään luottamusta materiaalin laatuun. Seloste indikoi yrityksen olevan perillä materiaalista, jota se myy.

Osa materiaaleja myyvistä yrityksistä tarjoavat myymästään materiaalista todella yksityiskohtaista tietoa. Toisinaan tuoteseloste voi olla hyvin niukka tai sitä ei ole ollenkaan. Liitteenä olevassa taulukossa on merkattu kunkin yrityksen tarjoaman selosteen laajuus. Taulukon luokittelu on tehty sisältämän datan laajuuden ja sisällön mukaan.

Tuoteselosteissa voi olla monenlaista tietoa kuten kemiallista dataa, joka kuvaa esimerkiksi materiaalin epäpuhtauksia, tai teknistä dataa, joka kuvaa esimerkiksi materiaalin fyysisiä ja termisiä ominaisuuksia. Näiden kategorioiden sisällä tietoa voi olla kovin erilaista. Esimerkiksi ITVP Denkerdorf tarjoaa omassa selosteessaan niin teknistä kuin kemiallistakin dataa (kuva 2).

Specification	Test	Method	Specification
	Appearance	Visual	White
	Identification	NMR	Conforms to reference
	Residual monomer	NMR	≤ 1 wt. %
	Inherent viscosity	HFIP, 30 °C, 0.8 g/dl, I	1.9 dl/g ± 0.3 dl/g
	Melting point	DSC	57.5 °C ± 2.5 °C
	Water content*	Coulometry	≤ 0.5 %
	Element impurities*	ICP	Tin content ≤ 30 ppm Other metals ≤ 10 ppm

Kuva 2: Osa ITVP Denkerdorf PCL-tuotteen tuoteselosteesta [53]

Kuten kuvasta 2 näkyy, tiedoissa on eritelty teknisistä ominaisuuksista ulkonäkö, viskositeetti sekä sulamislämpötila. Kemiallisesta datasta taas on alkuaine-epäpuhtaudet, vesipitoisuus sekä jäännösmonomeerit. ITVP Denkerdorf tarjoaa monenlaista tietoa myymästään materiaalista, mutta kokonaisuudessa seloste on suhteellisen niukka. Teknistä ja kemiallista dataa tarjoaa hieman laajemmin Nomisma Healthcare niminen yritys (taulukko 2).

Taulukko 2: Nomisma Healthcare PLGA 50:50 -tuoteselosteen tietoa [54]

Ulkonäkö	Viskositeetti	Jäännösmonomeerit	Jäännösluotinasetoni	Jäännösluotintolueeni	Raskasmetalli	Luokan metallit	3
Valkoinen	0.32–0.44 dL/g	≤ 0.5 %	≤ 0.1 %	≤ 890 PPM	≤ 10 PPM	≤ 200 PPM	

Taulukossa 2 on esitettynä osa Nomisma Healthcare -yrityksen myymän PLGA:n kerroista ominaisuuksista. Näiden lisäksi heillä on esimerkiksi materiaalin liukenevuus, happamuus sekä mikrobidataa. Nomisma Healthcaren tarjoama data on monipuolista ja laajaa niin teknisen kuin kemiallisen tiedon kannalta.

Toinen laajan tuoteselosteen tarjoava yritys on Corbion. Kuvassa 3 on esiteltynä heidän tarjoamaa teknistä sekä kemiallista dataa PLA tuotteesta. Tietoihin kuuluu esimerkiksi jäännösluottimia sekä alkuaine-epäpuhtauksia.

Test	Method	Specification
Appearance	Visual test	White to light tan granules
Identity	FTIR spectroscopy	Conforms to reference
Inherent viscosity	Viscometry Chloroform, 25 °C, c = 0.1 g/dl	2.00 – 2.70 dl/g
Specific rotation	Polarimetry Chloroform, 20 °C	(-155.0) – (-160.0) °
Melting range	DSC 10 °C/min	170.0 – 200.0 °C
Water	Coulometric titration	max. 0.50 %
Tin	ICP	max. 50 ppm
Residual solvent, total	GC, headspace	max. 0.010 %
Residual solvent, acetone	GC, headspace	max. 5000 ppm
Residual solvent, toluene	GC, headspace	max. 890 ppm
Residual monomer, total	GC	max. 0.10 %
Elemental impurities	USP method 232	max. 10 ppm

Kuva 3: Materiaalidataa Corbionin PURASORB® PL 24 -tuotteen tuoteselosteesta [54]

Esimerkki niukemmasta tuoteselosteesta on Poly-Med Inc. yritykseltä (kuva 4). Heidän materiaalistaan annettu tarkempi tieto sisältää vain ulkonäön, granulaattien mitat sekä viskositeetin. Lisäksi on ilmoitettu se, että alkuaine-epäpuhtaudet on testattu. Vaikka kyseessä oleva testi tarjoaa tarkkaa dataa eri alkuaineista ja niiden sallituista konsentraatioista, ei myytävälle materiaalille anneta sen osalta mitään tiettyä alkuainetta tai tarkkaa arvoa kokonaismäärästä.

MATERIAL SPECS	
COMPOSITION	Polydioxanone, PDO
ITEM NO.	01221
APPEARANCE	White to off-white
GRANULE SIZE	0.5 to 3.0 mm
INHERENT VISC.	1.5 to 2.3 dL/g
ELEMENTAL	Tested to USP 232/233

Kuva 4: Poly-Med Inc. Dioxaprene® tuotteen materiaalikuvauks [55]

Koska materiaalin puhtaudella on iso osa sen lääketieteellisessä laadussa, on kemiallisen datan tarjoaminen mahdolliselle ostajalle tärkeää. Markkinoilla olevissa tuotteissa on jäännösluottimina läsnä useimmiten asetoni sekä tolueeni. Kuten luvussa 3.3 esitettiin, asetoni on ryhmän 3 ja tolueeni ryhmän 2 liuotin. Näille on maksimikonsentraatiot annettu ICH Q3C dokumentissa. Esimerkiksi Corbionin ja Nomisma Healthcaren tuotteiden tiedoissa annetut konsentraatiot pysyvät annettujen rajojen sisällä [54], [56]. Myös alkuaineiden osuudet ovat tärkeitä materiaalin puhtauden kannalta. Esimerkiksi Corbion, Nomisma Healthcare ja ITVP Denckendorf ovat listanneet selosteissaan jäännösmetallien konsentraatioita materiaaleissaan [53], [54], [56].

4.4 Saatavuuden vaikutus käyttöön

Luvussa 3.1 esitettyssä ISO 10993-1 standardin bioyhteensopivuustestausta kuvaavasta virtauskaaviosta käy ilmi, että materiaalia ei tarvitse testata kokonaisvaltaisesti, mikäli sen bioyhteensopivuudesta löytyy luotettavaa dataa. Myös materiaalien koostumusta käsittelevä ICH Q3 dokumenttisarja on kohdistettu uusille tuotteille ja materiaaleille. Siinä nämä osoittavat, että on kannattavampaa käyttää materiaalia, jonka toimivuudesta on paljon kokemusta ja näyttöä.

Täten mikäli lääketieteellisen laadun materiaalia ei ole saatavilla, voi uuden materiaalin hyväksyttäminen lääketieteellisiin käyttötarkoituksiin olla hyvinkin työlästä verrattuna siihen, että valitsee jo paljon käytetyn materiaalin. Itsessään jo pitkään käytettyjen materiaalien helpompi käyttöönotto lisää niiden kysyntää ja tämä taas lisää niiden saatavuutta ennestään. Tietyllä tapaa tämä systeemi ruokkii siis itseään.

Esimerkiksi polybutyleenisukkinaatista eli PBS:tä ei ole lääketieteellisen laadun materiaalia saatavilla, vaikka sen käyttö lääketieteellisissä sovelluksissa on osoitettu hyödylliseksi. Vaikka PBS:ää on käytetty kaupallisesti lähinnä biohajoavissa pakkauksissa, sen soveltuvuutta kudosteknologiaan ja lääkkeiden annostelumenetelmiin on tutkittu paljon ja se on osoittautunut hyväksi materiaaliksi usealtakin kannalta. Esimerkiksi sen soluadheesiokyvystä sekä sytotoksisuudesta on saatu lupaavaa näyttöä. Myös butyleenisukkinaatti-pohjaisista kopolymeereistä ja niiden käytöstä on tehty tutkimusta. [57] Mikäli PBS haluttaisiin ottaa käyttöön ja tuoda se esimerkiksi Euroopan Unionin markkinoille, tulisi lääkinnällisen soveltuvuuden osoittaminen aloittaa alusta. Tällöin prosessin aloittaneelle kohdistuisi sen kustannukset eikä uuden materiaalin käyttöönotto olisi välttämättä taloudellisesti hyödyllistä.

Kuten luvussa 4.1 on mainittu, voi harvinaisempien materiaalien kohdalla olla helpompaa löytää polymeerin lähtöaineita kuin polymeeriraaka-ainetta itseään. Jos esimerkiksi tutkimuksessa tehty syntetisointi osoittautuu hyödylliseksi ja polymeeri halutaan kaupallistaa, tulee sille tehdä vaadittavat testit. Se pitäisi esimerkiksi puhdistaa vaaditulle tasolle ja testata bioyhteensopivuuden kannalta.

5. PÄÄTELMÄT

Säädökset ovat merkittävässä osassa biohajoavien polymeerien lääketieteellisen laadun määrittämisessä. Lääkinnälliseen laatuun liittyvät säädökset ja standardit kohdistuvat yleensä lääkitieteellisiin laitteisiin, mutta niistä löytyy myös materiaaleja koskevat osiot. Mikäli materiaalia aiotaan käyttää lääketieteellisissä sovelluksissa, raaka-ainevalmistajien tulee noudattaa näitä säädöksiä.

Käyttötarkoitus vaikuttaa vaadittavan materiaalitestauksen tasoon. Biohajoavia materiaaleja käytetään usein invasiivisissa kohteissa, jolloin ne kuuluvat tarkimmin testattaviin luokkiin. Materiaalituotannossa ei kuitenkaan aina tiedetä lopullista käyttötarkoitusta. Täten polymeeriraaka-aineen olisi hyvä soveltua jokaiseen luokkaan.

Tässä tutkielmassa käy ilmi, että synteettisistä biohajoavista polymeereistä on parhaiten saatavilla lääketieteessä jo pitkään käytettyjä materiaaleja. Myös kopolymeereistä löytää helpoiten sellaisia, joiden sisältämiä monomeerejä on kauan hyödynnetty lääketieteessä. Tällainen on muun muassa laktidista ja glykolidista muodostuva PLGA. Uusien materiaalien käyttöönotto on vaikeaa usein juuri siitä syystä, että testausvaatimukset ovat niille vaativammat kuin jo pitkään markkinoilla olleille materiaaleille. Näin ollen pitkään käytettyjä materiaaleja hyödynnetään paljon eikä uusia välttämättä tule markkinoille, vaikka uusi materiaali olisi käyttötarkoitukseen sopivampi.

Vaikka lääketieteessä käytetään monia erilaisia biohajoavia polymeerejä, materiaalien soveltuvuutta lääketieteellisiin kohteisiin ei ole tarkkaan määritelty. Puute heijastuu markkinoilla oleviin niin sanottuihin lääketieteellisiin materiaaleihin siten, että yritysten näyttö lääketieteellisestä laadusta vaihtelee. Yritysten keskuudessa noudatetaan kuitenkin laatustandardeja hyvin yhtenäisesti. Lähes jokainen tässä työssä tarkasteltu synteettisiä biohajoavia polymeerejä myyvä taho varmistaa toimintansa luotettavuuden noudattamalla laatuohjeistusta. Toiminnan laatu tavataan yhdistää myytävän materiaalin laatuun.

Biohajoavien materiaalien koostumus ja etenkin puhtaus ovat tärkeitä, koska kaikki materiaalissa olevat ainesosat päätyvät kehoon. Lääkinnällisen laitteen valmistajalle onkin olennaista, että raaka-ainetta myyvä yritys pystyy raportoimaan materiaalin kemiallisen koostumuksen. Kaikilla markkinoilla olevilla, biohajoavia polymeerejä myyvillä yrityksillä ei kuitenkaan ole tarjota kattavaa kemiallista tietoa. Kuitenkin lääkitieteellisten laitteiden valmistajat saattavat käydä pitkiäkin keskusteluja eri materiaalimyyjien kanssa ennen myyntipäätöstä. Materiaalin laatu on helpompi varmistaa yritykseltä suoraan kuin pohjata

tieto pelkästään myyjien nettisivuillaan tarjoamiin tietoihin, kuten tässä opinnäytetyössä on tehty. Internetin tarjoamat tiedot ovat kuitenkin usein se ensikosketus materiaalin laatuun, joten listausten merkitystä pidä aliarvioida.

Tässä kirjallisuusselvityksessä käy ilmi, että materiaalin lääketieteellisen laadun määritelmä jää isolta osin yritysten vastuulle. Lääkinnällisiin laitteisiin verrattuna materiaalien laatu ja sen säätely ei saa ansaitsemaansa huomiota, vaan se jää laitteen ohessa huomioitavaksi komponentiksi. Lääkinnällisten materiaalien markkinat hyötyisivät tulevaisuudessa raaka-aineen laadun sekä vaatimustason tarkennuksesta. Raaka-aine onkin lääketieteellisen laadun isoimpia tekijöitä ja sitä pitäisi kohdella sellaisena.

LÄHTEET

- [1] D. Bower, *An Introduction to Polymer Physics*. Cambridge University Press, 2002. s. 1-26
- [2] K. Modjarrad and S. Ebnesajjad, *Handbook of Polymer Applications in Medicine and Medical Devices*. Oxford: William Andrew, 2014. pp. 21-53
- [3] B. D. Ratner and G. Zhang, "1.1.2 - A History of Biomaterials," in *Biomaterials Science (Fourth Edition)*, Academic Press, 2020, pp. 21–34.
- [4] R. Francis and D. S. Kumar, *Biomedical Applications of Polymeric Materials and Composites*. Berlin, Germany: John Wiley & Sons, Incorporated, 2016.
- [5] T. Srichana and A. J. Domb, "Polymeric Biomaterials," in *Biomedical Materials*, R. Narayan, Ed., Boston, MA: Springer US, 2009, pp. 83–119.
- [6] X. Zhang, "13. Biocompatibility of Biodegradable Medical Polymers - Knovel," in *Science and Principles of Biodegradable and Bioresorbable Medical Polymers - Materials and Properties*, Cambridge: Elsevier, 2017. pp.379-414
- [7] S. Madhumanchi, T. Srichana, and A. J. Domb, "Polymeric Biomaterials," in *Biomedical Materials*, R. Narayan, Ed., Cham: Springer International Publishing, 2021, pp. 49–100.
- [8] A. C. Decraud, *Blockcopolymers, Polyelectrolytes, Biodegradation*. Springer Science & Business Media, 1998. pp.207-226
- [9] B. D. Ratner, A. S. Hoffman, F. J. Schoen, J. E. Lemons, and F. J. Schoen, *Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine*. San Diego, United States: Elsevier Science & Technology, 2012.
- [10] D. F. Williams, *The Williams Dictionary of Biomaterials*. Liverpool: Liverpool University Press, 1999.
- [11] S. Doppalapudi, A. Jain, W. Khan, and A. J. Domb, "Biodegradable polymers—an overview," *Polymers for Advanced Technologies*, vol. 25, no. 5, 2014, pp. 427–435
- [12] B. D. Ulery, L. S. Nair, and C. T. Laurencin, "Biomedical applications of biodegradable polymers," *J. Polym. Sci. Part B Polymer Physics*, vol. 49, no. 12, pp. 832–864, 2011
- [13] D. Ozdil and H. M. Aydin, "Polymers for medical and tissue engineering applications," *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, vol. 89, no. 12, 2014, pp. 1793–1810

- [14] M. A. Woodruff and D. W. Hutmacher, "The return of a forgotten polymer—Polycaprolactone in the 21st century," *Progress in Polymer Science*, vol. 35, no. 10, pp. 1217–1256, 2010
- [15] C. T. Brunner, E. T. Baran, E. D. Pinho, R. L. Reis, and N. M. Neves, "Performance of biodegradable microcapsules of poly(butylene succinate), poly(butylene succinate-co-adipate) and poly(butylene terephthalate-co-adipate) as drug encapsulation systems," *Colloids Surf. B Biointerfaces*, vol. 84, no. 2, Jun. 2011, pp. 498–507
- [16] M. T. Calejo, A. Haapala, H. Skottman, and M. Kellomäki, "Porous polybutylene succinate films enabling adhesion of human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelial cells (hESC-RPE)," *European Polymer Journal.*, vol. 118, Sep. 2019, pp. 78–87
- [17] J. Heller and J. Barr, "Poly(ortho esters) - From Concept to Reality," *Biomacromolecules*, vol. 5, no. 5, Sep. 2004, pp. 1625–1632
- [18] S. Farah, D. G. Anderson, and R. Langer, "Physical and mechanical properties of PLA, and their functions in widespread applications — A comprehensive review," *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 107, Dec. 2016, pp. 367–392
- [19] X. Zhang, "3. Synthetic Biodegradable Medical Polyesters: Poly- ϵ -caprolactone - Knovel," in *Science and Principles of Biodegradable and Bioresorbable Medical Polymers - Materials and Properties*, Cambridge: Elsevier, 2017. pp.79-188
- [20] Biological evaluation of medical devices, International Organization for Standardization, ISO 10993, osat 1-20," Useita päivämääriä.
- [21] Biological evaluation of medical devices. Part 13: Identification and quantification of degradation products form polymeric medical devices, International Organization for Standardization, SFS-EN ISO 10993-13, Helsinki, 2010, 30 s.
- [22] Biological evaluation of medical devices. Part 16: Toxicokinetic study design for degradation products and leachables, International Organization for Standardization, SFS-EN ISO 10993-16, Helsinki, 2017, 22 s.
- [23] T. Holma, "Polymerointiprosessit," Opinnäytetyö, TAMK, 2006.
- [24] K. Coleman, X. Dai, X. Deng, F. Lakehal, and X. Tang, "9 - Medical device biocompatibility evaluation: an industry perspective," in *Biocompatibility and Performance of Medical Devices*, J.-P. Boutrand, Ed., in Woodhead Publishing Series in Biomaterials. Woodhead Publishing, 2012, pp. 201–227
- [25] V. R. Sastri, "Chapter 4 - Material Requirements for Plastics used in Medical Devices," in *Plastics in Medical Devices*, V. R. Sastri, Ed., in Plastics Design Library. Boston: William Andrew Publishing, 2010, pp. 33–54.

- [26] P. Ala-Vannesluoma, Moisture absorptivity of the poly(lactide-co-glycolide), and comparison of dehumidifying gases, diplomityö, Tampereen yliopisto, kemian ja biotekniikan laitos, Tampere, 2016.
- [27] “What are the material standards for medical manufacturing?”, Essentra Components, päivitetty 28.10.2021. Saatavissa (viitattu 19.2.2023): <https://www.essentracomponents.com/en-gb/news/industries/medical-equipment/material-standards-for-medical-manufacturing>
- [28] M. Bernard, E. Jubeli, M. D. Pungente, and N. Yagoubi, “Biocompatibility of polymer-based biomaterials and medical devices – regulations, in vitro screening and risk-management,” *Biomaterials Science*, vol. 6, no. 8, Jul. 2018, pp. 2025–2053.
- [29] *Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council, of 5 April 2017, on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC*, vol. 117. 2017. Saatavissa (viitattu 19.2.2023): <http://data.europa.eu/eli/reg/2017/745/oj/eng>
- [30] S. Bastiansen, “Defining the standard for medical grade polymers,” *Medical Plastics News*, 11.7.2018. Saatavissa (viitattu 19.2.20213): <https://www.medicalplasticsnews.com/medical-plastics-industry-insights/what-is-a-medical-grade-polymer/>
- [31] Biological evaluation of medical devices. Part 1: Evaluation and testing within a risk management process, International Organization for Standardization, SFS-EN ISO 10993-1, Helsinki, 2020, 48 s.
- [32] A. T. Keene, “16 - Biological evaluation and regulation of medical devices in the European Union,” in *Biocompatibility and Performance of Medical Devices*, J.-P. Boutrand, Ed., in Woodhead Publishing Series in Biomaterials. Woodhead Publishing, 2012, pp. 383–403
- [33] Biological evaluation of medical devices. Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances, International Organization for Standardization, SFS-EN ISO 10993-17, Helsinki, 2002, 40 s.
- [34] Biological evaluation of medical devices. Part 18: Chemical characterization of medical device materials within a risk management process, International Organization for Standardization, SFS-EN ISO 10993-18, Helsinki, 2020, 78 s.
- [35] “What is medical-grade plastic?”, Essentra Components, päivitetty 26.10.2021 Saatavissa (viitattu 19.2.2023): <https://www.essentracomponents.com/en-gb/news/industries/medical-equipment/what-is-medical-grade-plastic>
- [36] Medical devices. Application of risk management to medical devices, International Organization for Standardization, SFS-EN ISO 14971, Helsinki, 2019, 46 s.

- [37] Medical devices. Quality management systems. Requirements for regulatory purposes, International Organization for Standardization, SFS-EN ISO 13485, Helsinki, 2016, 57 s.
- [38] Laadunhallintajärjestelmät. Vaatimukset, Suomen Standardoimisliitto, SFS-EN ISO 9001, Helsinki, 2015, 78 s.
- [39] "Good manufacturing practice," *European Medicines Agency*, 17.9.2018. Saatavissa (viitattu 19.2.2023): <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice>
- [40] "GMP-todistukset," Fimea. Saatavissa (viitattu 19.2.2023): <https://www.fimea.fi/valvonta/gmp-todistukset>
- [41] "ICH Q7 Good Manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredients - Scientific guideline," *European Medicines Agency*, 11/2000. Saatavissa (viitattu 19.2.2023): <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q7-good-manufacturing-practice-active-pharmaceutical-ingredients-scientific-guideline#current-effective-version-section>
- [42] "GMP/GDP Certificate – Proof of your Qualification", *European Compliance Association*, Saatavissa (viitattu 19.2.2023): <https://www.gmp-compliance.org/certification/gmp-gdp-training-certificate/proof-your-qualification>
- [43] "About the Academy", *European Compliance Association*, Saatavissa (viitattu 19.2.2023): <https://www.gmp-compliance.org/about-the-academy>
- [44] "Current Good Manufacturing Practice (CGMP) Regulations," *FDA*, päivitetty 16.11.2022. Saatavissa (viitattu 19.2.2023): <https://www.fda.gov/drugs/pharmaceutical-quality-resources/current-good-manufacturing-practice-cgmp-regulations>
- [45] "ICH Topic Q3A (R2) Impurities in new Drug Substances", *European Medicines Agency*, 1.10.2006. Saatavissa (viitattu 1.3.2023): https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-3-r2-impurities-new-drug-substances-step-5_en.pdf
- [46] "ICH Topic Q3B (R2) Impurities in New Drug Products", *European Medicines Agency*, 1.6.2006. Saatavissa (viitattu 1.3.2023): https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-3-b-r2-impurities-new-drug-products-step-5_en.pdf
- [47] "ICH guideline Q3C (R8) on impurities: guideline for residual solvents", *European Medicines Agency*, 20.5.2021, päivitetty 28.11.2022. Saatavissa (viitattu 1.3.2023): https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ich-guideline-q3c-r8-impurities-guideline-residual-solvents-step-5_en.pdf
- [48] "ICH guideline Q3D (R2) on elemental impurities", *European Medicines Agency*, 3.5.2022, päivitetty 24.9.2022. Saatavissa (viitattu 1.3.2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-16.pdf

- [49] “Biodegradable polymers”, CD-Bioparticles. Saatavissa (viitattu 28.3.2023): <https://www.cd-bioparticles.net/biodegradable-polymers>
- [50] “Makrolon® | Polycarbonate by Covestro,” Covestro. Saatavissa (viitattu 28.3.2023): <https://solutions.covestro.com/en/brands/makrolon>
- [51] S.-H. Lee *et al.*, “Elastic biodegradable poly(glycolide-co-caprolactone) scaffold for tissue engineering,” *J. Biomed. Mater. Res. A*, vol. 66A, no. 1, 2003, pp. 29–37
- [52] “Biomedical Polymers - Merck”, Sigma-Aldrich. Saatavissa (viitattu 28.3.2023): <https://www.sigmaaldrich.com/FI/en/products/materials-science/biomedical-materials/biomedical-polymers>
- [53] “Absorbable polymers (medical grade)”, ITVP Denkendorf. Saatavissa (viitattu 28.3.2023): <https://www.itvp-denkendorf.de/en/products/absorbable-polymers/>
- [54] “Bioresorbable polymer portfolio”, Corbion. Saatavissa (viitattu 28.3.2023): <https://www.corbion.com/biomedical/PURASORB>
- [55] “Bioresorbable Polymers for Medical Devices”, Poly-Med Inc. Saatavissa (viitattu 28.3.2023): <https://poly-med.com/solutions/bioresorbable-polymers/>
- [56] “PLGA 50:50 | DLG50-3E,” Nomisma Healthcare Pvt. Ltd. Saatavissa (viitattu 28.3.2023) <https://nomismahealthcare.com/products/plga-5050-dlg50-3e/>
- [57] M. Gigli, M. Fabbri, N. Lotti, R. Gamberini, B. Rimini, and A. Munari, “Poly(butylene succinate)-based polyesters for biomedical applications: A review,” *European Polymer Journal*, vol. 75, 2016

LIITE A

Taulukko 3: Lista ISO 10993 standardin osista [20]

Standardi	Kuvaus
ISO 10993-1:2020	Biological evaluation of medical devices – Part 1: Evaluation and testing within a risk management process
ISO 10993-2:2022	Biological evaluation of medical devices – Part 2: Animal welfare requirements
ISO 10993-3:2014	Biological evaluation of medical devices – Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity
ISO 10993-4:2017	Biological evaluation of medical devices – Part 4: Selection of tests for interactions with blood
ISO 10993-5:2009	Biological evaluation of medical devices – Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity
ISO 10993-6:2016	Biological evaluation of medical devices – Part 6: Tests for local effects after implantation
ISO 10993-7:2009	Biological evaluation of medical devices – Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals
ISO 10993-8:2000 (withdrawn)	Biological evaluation of medical devices – Part 8: Selection and qualification of reference materials for biological tests
ISO 10993-9:2021	Biological evaluation of medical devices – Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products
ISO 10993-10:2023	Biological evaluation of medical devices – Part 10: Tests for skin sensitization
ISO 10993-11:2018	Biological evaluation of medical devices – Part 11: Tests for systemic toxicity
ISO 10993-12:2021	Biological evaluation of medical devices – Part 12: Sample preparation and reference materials
ISO 10993-13:2010	Biological evaluation of medical devices – Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices
ISO 10993-14:2001	Biological evaluation of medical devices – Part 14: Identification and quantification of degradation products from ceramics
ISO 10993-15:2000	Biological evaluation of medical devices – Part 15: Identification and quantification of degradation products from metals and alloys
ISO 10993-16:2017	Biological evaluation of medical devices – Part 16: Toxicokinetic study design for degradation products and leachables
ISO 10993-17:2002	Biological evaluation of medical devices – Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances
ISO 10993-18:2020	Biological evaluation of medical devices – Part 18: Chemical characterization of medical device materials within a risk management process
ISO 10993-19:2020	Biological evaluation of medical devices – Part 19: Physico-chemical, morphological and topographical characterization of materials
ISO 10993-20:2006	Biological evaluation of medical devices – Part 20: Principles and methods for immunotoxicology testing of medical devices
ISO 10993-22:2017	Biological evaluation of medical devices – Part 22: Guidance on nanomaterials
ISO 10993-23:2021	Biological evaluation of medical devices – Part 23: Testing for irritation

LIITE B

ISO 10993 - MATERIALS BIOCOMPATIBILITY MATRIX														
Medical Device Categorization By Contact Duration		Biological Effect												
Category	Contact	Nature of Body Contact A - Limited (≤24 hours) B - Prolonged (24 hours - 30 days) C - Permanent (>30 days)	Initial Evaluation Tests							Supplementary Evaluation Tests				
			Cytotoxicity	Sensitization	Irritation or Intracutaneous Reactivity	Systemic Toxicity (acute)	Subacute and Subchronic Toxicity	Genotoxicity	Implantation	Hemocompatibility	Chronic Toxicity	Carcinogenicity	Reproductive/Developmental ¹	Biodegradation ³
Surface device	Skin	A	•	•	•									
		B	•	•	•									
		C	•	•	•									
	Mucosal membrane	A	•	•	•									
		B	•	•	•	F	F		F					
		C	•	•	•	F	•	•	F		F			
Breached or compromised surface	A	•	•	•	F									
	B	•	•	•	F	F		F						
	C	•	•	•	F	•	•	F		F				
External communicating device	Blood path, indirect	A	•	•	•	•				•				
		B	•	•	•	•	F		•					
		C	•	•	F	•	•	•	F	•	•			
	Tissue/bone/dentin ¹	A	•	•	•	F								
		B	•	•	•	•	•	•	•					
		C	•	•	•	•	•	•	•		•	•		
	Circulating blood	A	•	•	•	•			F ²		•			
		B	•	•	•	•	•	•	•		•			
		C	•	•	•	•	•	•	•		•	•		
Implant device	Tissue/bone	A	•	•	•	F								
		B	•	•	•	•	•	•	•					
		C	•	•	•	•	•	•	•		•	•		
	Blood	A	•	•	•	•	•	•	•		•			
		B	•	•	•	•	•	•	•		•			
		C	•	•	•	•	•	•	•		•	•		

This table provides a framework for the development of a biocompatibility assessment protocol for a device or material and is not a checklist.

• = ISO Evaluation tests for consideration

F = Additional tests which may be required for US submissions

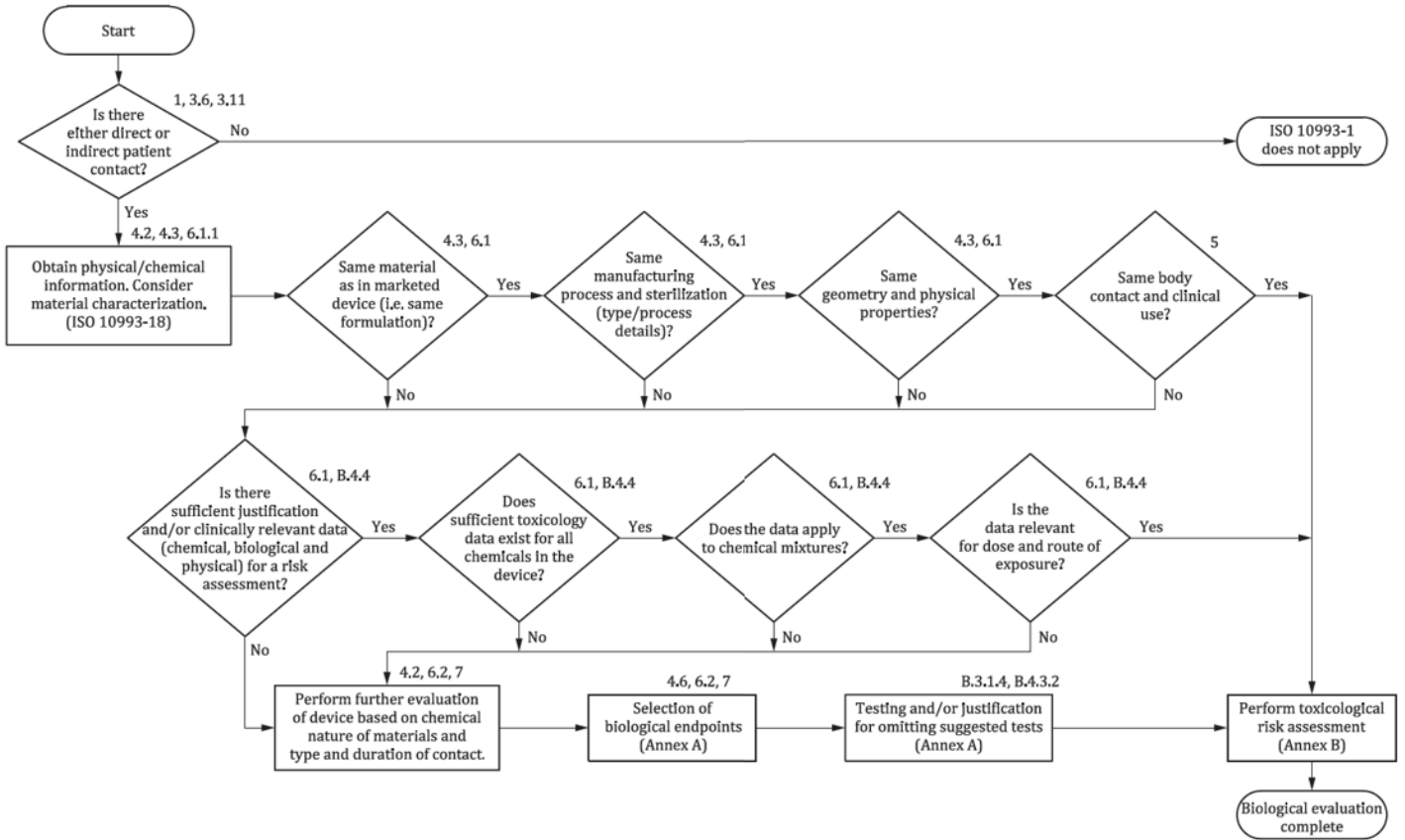
¹Tissue includes fluids and subcutaneous spaces

²For all devices used in extraporeal circuits

³Depends on specific nature of the device and its component

Kuva 5: Listaus ISO 10993-1 -standardin lääkinällisten laitteiden luokittelusta ja eri luokkien vaatimuksista. Mukana FDA:n asettamat lisävaatimukset [26]

LIITE C



Kuva 6: Systemaattinen lähestymistapa lääkinällisten laitteiden biologiseen arviointiin osana riskinhallintaprosessia [32]

LIITE D

Taulukko 4: Tuotetaulukko markkinoilla olevista materiaaleja myyvistä yrityksistä

Yritys	Materiaalit	Muodot	Markkinointi ilmaus	Lisätieto	FDA/USP	ISO 13485	ISO 9001	ISO 10993	GMP/ICH	Tuoteseloste*	MDR
Celanese https://www.celanese.com/en/products?filterTags=Ind_Medical-Pharma	PBT	pelletti	"medical grade" "suitable for classes I, II and III"	Paljon stabiileja lääketieteellisiä polymeerejä sekä muutamia biohajoavia luonnonpolymeerejä	x				x	T-L	
Corbion https://www.corbion.com/Products/Bio-medical-products/purasorb	PLA, PLGA PGA PCL, PLCL		"GMP-grade materials", "FDA-approved", "ICHQ7-quality system" sekä "ISO-9001:2015 certified production plants"	Paljon eri koostumuksia ja kopolymeerejä. Materiaalit kustomoitavissa	x		x		x	KT-L	
Advanced biomedical technology Inc https://advbio-medtech.com/medfila/	PCL PLGA	filamentti	"FDA MAF Ready", "USP class VI pass" sekä "Research-grade & Medical-grade"	Ei vartenotettavaa näyttöä sertifikaateista eikä tuoteselostetta. 3D printtaukseen	x						
MCE https://www.medchemexpress.com/PLGA.html	PLGA	jauhe	"For research use only"	Niukka tuoteseloste eikä tietoa laadusta						T-V	
ITVP Denkendorf https://www.itvp-denken-dorf.de/en/products/absorbable-polymers/	PCL PDO	granulaatti filamentti	"medical grade, manufactured under EN ISO 13485"	Myyvät PGA, PLGA, PGA-CL ja PGA-TMC suoraan Evonikille filamentti. 3D printtaukseen. Materiaalit kustomoitavissa		x				KT-V	
Evonik https://healthcare.evonik.com/en/medical-devices?at_medium=corporateWebsite&at_campaign=marketSites	PCL PDO PGA PLA		"biocompatibility"	Myös kustomoituja yhistelemiä ja kopolymeerejä (PLA-PEG). Hyvä esite Resomer tuotteista.					x	T-V	x
Magerial https://www.magerial.com/products/pcl-powder-polycaprolactone-solvay-6500-pcl-medical-grade-biodegradable-surgical-use-plastic	PCL	jauhe granulaatti	"medical grade", "Biocompatibility"	Ei tuoteselostetta							
Lattice Services https://lattice-services.com/en/absorbable-implantable-filaments/	PDO PLGA PLA/PCL	filamentti	"medical grade", "biocompatible"	3D printtaukseen. Teknisen tuoteselosteen saa pyytämällä						T-V	

Nomisma Healthcare https://nomisma-healthcare.com/	PLA, PLGA PLC, PLCL	jauhe	"biocompatible", "Medical Grade"				x		x	KT-L	
Sigma-Aldrich https://www.sigmaaldrich.com/FI/en/products/materials-science/biomedical-materials/biomedical-polymers	PLA PLGA PCL	pelletti hiutale filamentti + muut	"Biopolymer"	Myyvät polymeerien lähtöaineita, paljon myös luonnonpolymeerejä						T-V	
Polysciences https://www.polysciences.com/german/biocompatible-bioresorbable	PLA PLGA PGA PCL-PEG PLA-PEG		"FDA registered facility including Class 100 & Class 100,000 clean-rooms.", "ISO 13485:2016 certified Quality Management System"	Kustomoitavissa	x	x			x	T-V	
Poly-Med https://poly-med.com/solutions/bioresorbable-polymers/	PCL PLGA PDO	granulaatti hiutale	"manufactured under ISO 13485", "FDA registered as a medical device manufacturer"	Hyvä kuvaaja tuotteiden hajoamisajoista. Paljon eri kopoly-meerejä	x	x				KT-V	
CD-Bioparticles https://www.cd-bioparticles.net/biopolymers-synthetic-polymers	PLA PGA PLGA PTMC PCL PLCL PDO PBSLA ym.			Erikoistunut materiaalien "drug delivery" -sovelluksiin. Todella paljon eri biohajoavia polymeerejä ja kopoly-meerejä. Myyvät myös lähtöaineita. Materiaalit kustomoitavissa		x	x		x	T-V	
Chempilots https://chempilots.com/products/bioresorbable-polymers/polyorthoesters.html	POE II POE IV pHEMA			Kustomoitavissa. Kuvaavat polyortoestereitä laajasti, mutta kertovat materiaalistaan datana vain molekylimassan			x		x		
Covestro https://solutions.covestro.com/en/brands/makrolon	polykarbonaatit		"biocompatible per ISO 10993-1 test requirements" "Medical Grades (ISO Standard 10993-1)"	Tuoteselosteessa on todella hyvä ja laaja kuvaus näiden polykarbonaattien kokonaisvaltaisesta käytöstä ja ominaisuuksista				x		T-L	
Exolon group https://www.exolongroup.com/788/Exolon-Med.htm	polykarbonaatit	filmi	"meets ISO 10993 and USP Class VI biocompatibility requirements", "medical grade"		x		x	x	x	T-L	x

