

BIG-FuE- Antrags-Nr.:80260816

Antragsteller: Hermann Römmler Kunststofftechnik GmbH & Co. KG

Maßnahme: Entwicklung eines Plasmazellen-Generators für das Safe Harvesting von plättchenreichem Plasma (PRP) – Safe PRP Kit

Sachbericht zum Verwendungsnachweis

Projektzeitraumzeitraum: 01.06.2022 bis 28.02.2023

1. Ziel der Entwicklung

In diesem Projekt sollte ein Plasmazellen-Generator für einen Safe Harvesting Prozess zur Gewinnung von platelet rich Plasma (PRP) entwickelt werden. Mit ihm soll der Harvesting-Prozess sicher, bei geringstem Kontaminationsrisiko erfolgen. Ziel war es, eine durchgehende Sterilität der Probe von der Blutentnahme, über die Zentrifugation bis zur Entnahme und Injektion des Plasmas zu erreichen und den Prozess für den Patienten sicher zu gestalten.

2. Durchgeführte FuE-Arbeiten und Projektergebnisse

Die Dimensionierung der Bauteile und ihre Materialcharakteristik weisen vielfältige Abhängigkeiten auf, die sich auf die Funktionalität, wie Dichtigkeit und Gleitfähigkeit und mechanische Stabilität, wie auch auf die Verarbeitbarkeit und Entformbarkeit beim Spritzgießen der Formteile auswirken. Parallel mussten bei der Materialentwicklung die hohen sicherheitstechnischen Anforderungen der angestrebten Klassifizierung 2A für Medizinprodukte des Zielmarktes berücksichtigt werden.

Zunächst wurden in Frage kommende Kunststoffe und Mischungen und ihre Kombinierbarkeit/ Kombinationen gewählt und untersucht. Für alle Bauteile wurden die werkstoffmechanischen und polymerchemischen Eigenschaften unter Last untersucht und kombiniert. Die aus den Untersuchungen erhaltenen Ergebnisse wurden analysiert, bewertet und mit der Erreichbarkeit der angestrebten Materialcharakteristik und Wirkungen von Materialpaarungen verglichen. Anschließend erfolgte die Materialauswahl.

Bei der Analyse verfügbarer Wettbewerbsprodukte stellten sich folgende Schwächen heraus:

Die massiven Probleme beim Abfangen der G- Kräfte im unteren Bereich der Kits führten zu sehr risikoreichen und einschränkenden Lösungen für die Nutzer.

Risiken zur Vermeidung von Undichtigkeiten wurden eingegangen und enorm hohe Dichtungskräfte, welche die PRP Kit's bereits von Benutzung nach Lagerzeit zum Bersten brachten (Y-Cell Bio) erzeugt. Offenbar wurde bei weiteren Marktführern versucht, den auftretenden Kräften mit sehr schwergängigen Dichtungen, die sich anschließend beim Einstellen der korrekten „Halsposition“ (die ja für alle Hourglass Gefäße gleich ist) kaum bewegen lassen (Y-Stem Geräte), entgegenzuwirken.

Dieses Thema allein erforderte eine völlig neue Konzeption von Kraftaufnahmen im Gerät.

Basierend auf diesen Ergebnissen wurden Werkzeugdesigns festgelegt und Versuchswerkzeuge konstruiert und gebaut. In umfangreichen Versuchsreihen wurden die bis hier getroffenen Annahmen und Ergebnisse in realer Zentrifugation mit dem Nachweis eines dichten Gerätes nach Zentrifugation und dennoch leichtgängiger Bedienung der Einstellmechanik für den Benutzer überprüft.



Dichtigkeit am PP Deckel

Dichtigkeit TPE Dichtung und trotzdem leichtgängig

Festsitz der POM Mutter im Body ohne den Body zu beschädigen

Entwicklungsstand von Body, Deckel und integrierter, innenliegender Kanüle



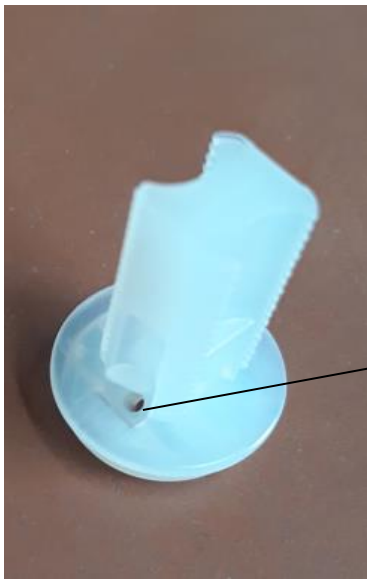
Versuchsaufbau per Zentrifuge mit Durchmesser Mittel = 108 mm

Ein weiterer nicht vorausgesehener Aspekt war die EO Sterilisation nach dem vereinfachten ASTM Prinzip des 5 m langen Schlauches. Kurz beschrieben bedeutet dieses Verfahren zur einfachen und schnellen Validation und Verifikation, dass Hersteller von Medizinprodukten Produkte mit Öffnungen versehen, welche das Gas von 2 Richtungen einströmen lassen und nur eine Dichtlippe die Gasströme behindert, wobei tote nicht vom Gas erreichbare Bereiche zu vermeiden sind. Es galt also

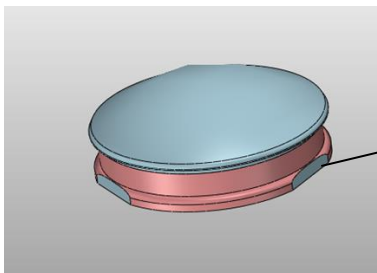
ein Design zu finden welches besonders Bereiche unter der Kolbendichtung und die Dichtung selbst zu diesen Anforderungen konform gestaltet.

Die Dichtigkeit des Systems in der Zentrifuge bei einer Umfangsgeschwindigkeit von ca. 700 m/min war eine weitere Herausforderung. Während der Deckel von Anfang an dicht war, trat bei der Dichtung ein Leck bei 750 RPM / 250m/min auf und die Mutter ging bei 700 m/min verloren.

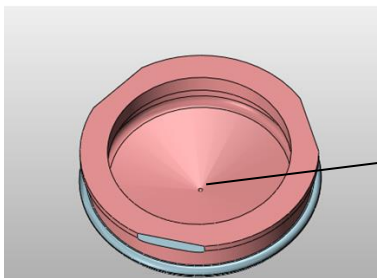
Durch verschiedene Anpassungen, Berechnungen der G-Kraft und Versuchsreihen wurde das Dichtkonzept umgestellt auf eine möglichst max. Aufweitung bei Fliehkrafteinwirkung, dh. Maximierung der Wölbstrukturen im Kolben (TPE). Die Mutter hat nur noch eine Dichtlippe hinter dem KS Pitzkopf zur Reduktion des DVR.



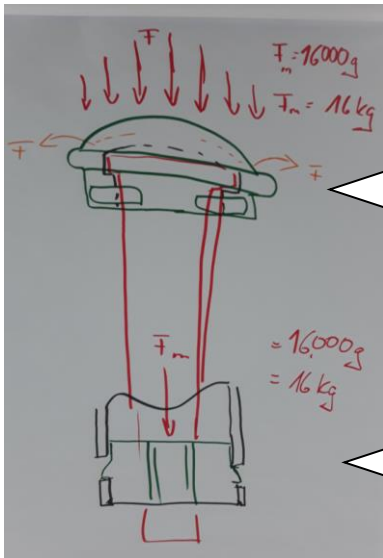
EO Gasdurchlass unter der Dichtung als Zuleitung



EO Gasdurchlass und Führung gegenkippen



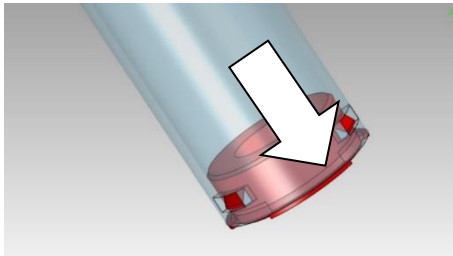
Maximale Wölbstruktur in Verbindung mit flächiger Kolbenstange



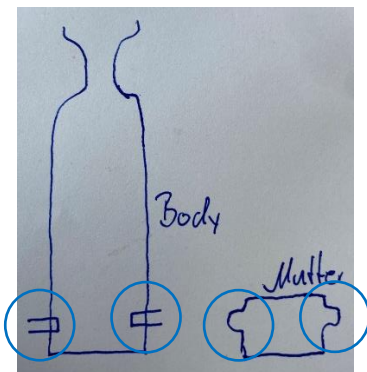
nur noch eine Dichtung, um Sterilisation nach Adaption „Schlauch“ führen zu können....möglichst max. Wölbstruktur im oberen Mittelteil

Untere Segmente nur noch zur Führung

Umstellung der Mutter von Kraft- auf Formschluss zum Body hin, um die 16 Kg resultierende Masse aufnehmen zu können, die durch die Zentrifugation wirkt.



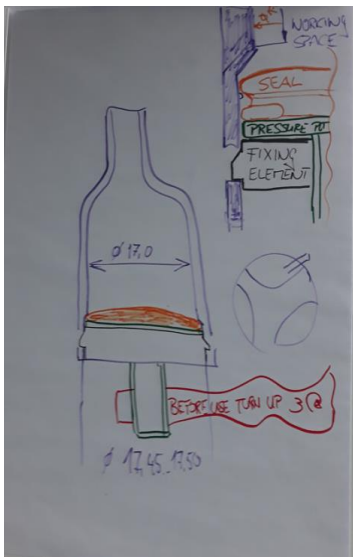
Design der Mutter zur Aufnahme von enormen Zentrifugalkräften (Bereich 20kg in Pfeilrichtung)



Für eine feste Verrastung der Mutter im Body wurde das Bodywerkzeug mit Kernen versehen, so dass zwei Öffnungen am unteren Teil des Bodys entstehen. Bei der Mutter wird eine Nase angebracht, so dass bei der Montage eine fast untrennbare Verrastung entsteht.

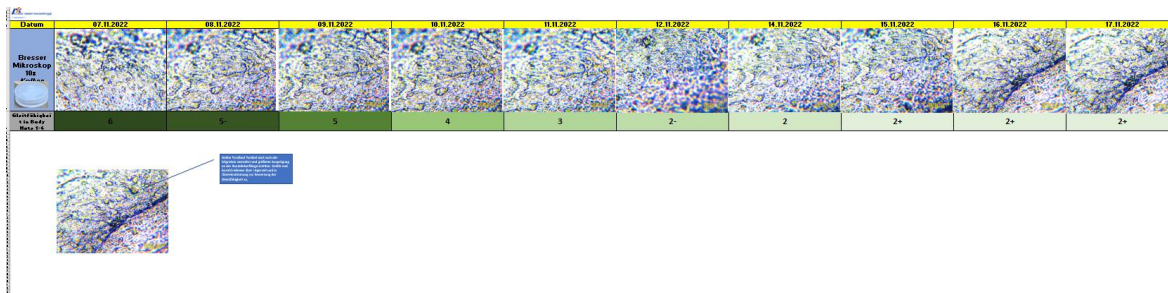
Damit konnten alle Kriterien für die Dichtheitsprüfung erfüllt, gleichzeitig die enorm hohen Zentrifugalkräfte aufgenommen und widerstanden und weitere Feldtest durchgeführt werden.

Für die Entwicklung des PRP Kits wurden folgende Kriterien festgelegt:



- Shelf Life darf 24 Monate nicht unterschreiten
- Smart DVR nach Möglichkeit im PRP Kit umsetzen
- Zentrifugation erfolgt nie in unterer Position
- Die untere Position des Kolbens im „Überlebensraum“ muss so konstruiert werden, dass dieser dort nur bei Auslieferung steht und in späterer Benutzung in der Anwendung keinerlei Risiko auftreten kann, dass in der untersten Kolbenstellung Blut austreten kann

Im Rahmen der Entwicklung konnte der Nachweis der physikalischen Grundlagen für eine Vermeidung des Stick- / Slip-Effektes erbracht werden. Diese umfangreichen Untersuchungen wurden im eigenen Labor durchgeführt und dokumentiert. Es konnte nachgewiesen werden, dass sich Parafinole Partikel hin zu Sauerstoff bewegen und migrieren und diesen Effekt der Abwesenheit eines Stick Slip erzeugen. Es konnte ebenfalls der Nachweis erbracht werden, dass diese Parafinole wandhaftend sind und sich nicht mit dem zu zentrifugierenden autologen Blut mischen.

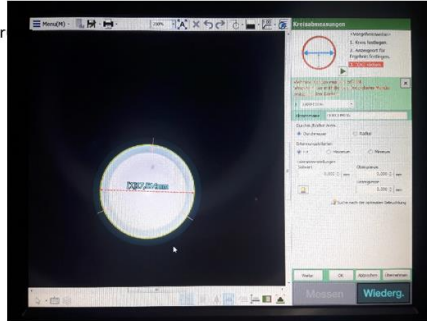


Versuchsaufbau Chargen

Die Anfangsvermessung erfolgt vor Einlegen der Bauteilgruppen in den Ofen bei 60°C.

Messung: Keyence IM-7000

- Einzelmessung, 210% Vergrößer
- Teil auflegen
- Beleuchtung: unterer Ring
- Z-Achse: ca. 27mm
- Vermessung mit Funktion Kreis



Jede weitere Vermessung erfolgt nach einer Relaxationszeit von 5h bei Raumtemperatur mit der gleichen Messmethode: der Kolben verbleibt zur Messung auf der Gewindestange (ohne Mutter). Im Anschluss der Messung gehen die Bauteilgruppen aus der Tabelle 2 umgehend wieder in den Ofen bei 60°C.



Tabelle 2: Bauteile 60°C für max. 6 Wochen

Bez.	Bauteile	Nr.	Maße vor Temp. in mm	7 Tage / 1 Woche	14 Tage / 2 Woch	21 Tage / 3 Woch	28 Tage / 4 Woch	35 Tage / 5 Woch	42 Tage / 6 Woch
2a	Kolben des	1	17,494	17,302	17,145	17,164	17,221	17,204	17,179
2a	FN 2 auf der	2	17,499	17,371	17,175	17,184	17,210	17,212	17,194
2a	Gewinde-	3	17,502	17,306	17,139	17,157	17,202	17,201	17,193
2a	stange im	4	17,494	17,272	17,119	17,157	17,168	17,168	17,154
2a	Body	5	17,510	17,319	17,174	17,169	17,197	17,201	17,209
2a		6	17,496	17,317	17,167	17,161	17,204	17,202	17,201
2a	Bei 60°C im	7	17,495	17,311	17,147	17,158	17,202	17,221	17,195
2a	Ofen	8	17,490	17,299	17,144	17,151	17,188	17,187	17,160
2a		9	17,494	17,295	17,158	17,166	17,193	17,186	17,180
2a		10	17,601	17,303	17,171	17,181	17,228	17,224	17,220
2b	Kolben des	1	17,286	17,170	17,073	17,069	17,080	17,089	17,085
2b	FN 4 auf der	2	17,259	17,164	17,069	17,071	17,108	17,117	17,117
2b	Gewinde-	3	17,280	17,153	17,099	17,074	17,081	17,090	17,079
2b	stange im	4	17,284	17,178	17,100	17,090	17,090	17,113	17,089
2b	Body	5	17,272	17,148	17,064	17,071	17,111	17,102	17,107
2b		6	17,356	17,185	17,109	17,119	17,091	17,120	17,098
2b	Bei 60°C im	7	17,297	17,150	17,096	17,080	17,139	17,120	17,122
2b	Ofen	8	17,249	17,160	17,062	17,076	17,079	17,072	17,111
2b		9	17,274	17,186	17,070	17,124	17,083	17,136	17,123
2b		10	17,264	17,143	17,060	17,123	17,082	17,116	17,118

Nachdem die grundlegenden Entwicklungsarbeiten abgeschlossen waren, wurden folgende Anpassungen und Optimierungen durchgeführt:

- Reduktion der Dichtkraft durch Gleitelement bei Montage
- Optimierung der Mutter / Gefäß Durchmesser, um eine Deformation in der Zentrifuge zu vermeiden
- Leichtgängigere Gewindeführung zwischen Mutter und Kolbenstange zur leichten Montage
- Optimierung der oberen Gefäßhälfte zur Vermeidung von Ausbrüchen während der Formgebung bzw. Vermeidung von Vorschädigungen am Body / Gefäß

Anschließend erfolgten Tests und Funktionsprüfungen:

- Zentrifugationstests von destilliertem sauerstoffreiem Wasser in der Laborzentrifuge mit +10% Speed zum Nachweis der Dichtigkeit der Geräte
- Klinische Untersuchungen zur Ausbeute an Platelets (Stammzellen) pro Microliter Blut
- Vergleich der Stammzellenausbeute mit Wettbewerbsprodukten
- Erfolgreiche Prüfung von Eigenschaften wie Pyrogenität / Abwesenheit von Endotoxinen
- Erfolgreiche Prüfung nach DIN EN ISO 10993 Hämocompatibilität
- Chemische Charakterisierung und Test gegen Löslichkeiten von Gerinnungshemmern (Zusatz bei entnommenem Blut)
- Physikalische Testreihe im internen Labor

Nach Abschluss der erfolgreichen Testreihen wurden alle Zeichnungen und Modelle incl. aller Fertigungstoleranzen finalisiert und daraus die erforderliche IFU (Instruktion for Use) - Bedienungsanleitung - erstellt. Ebenso wurden alle gefundenen und im Verifikationsprozess genutzten Daten zur Prozessführung in sog. Prozess-Datenblättern abgelegt.

Im Ergebnis lässt sich feststellen, dass die Anforderungen an ein modernes leicht zu handhabendes PRP Kit am Projektende vollständig erfüllt wurden. Darunter kritische Punkte, wie:

- der Nachweis von Dichtigkeit bei Soll Speed
- der Nachweis einer leichtgängigen Einstellbarkeit für die patientenindividuelle Findung und Adjustierung der Plasma-Übergänge durch das medizinische Personal
- Nachweis einer individuellen Trennlinie zwischen roten Blutzellen und dem sog. stammzellenhaltigen „Buffy Coat“
- Erreichen des Separiernachweises mit dem Nachweis der Ausbeute von > 1 Mio Stammzellen pro μl

Die im Antrag formulierten technischen Zielkriterien konnten alle erreicht werden:

- Durchgehend keimfreies Handling des PRP-Plasmas bis zur Injektion
- Smart-DVR bildet nach Zentrifugation eine dauerhafte physikalische Sperre zwischen dem PRP und den unerwünschten Blutbestandteilen.
- Vollständige Separation und Gewinnung des Plasmas: kein Verlust der im Plasma enthaltenen Wachstumsfaktoren (Stammzellen)
- 100% PRP Menge Output Kontrolle
- Sicheres und geschlossenes System, durchgehend steriles Plasma-Handling
- Anwenderunabhängige, standardisierte Aufbereitung
- Einfache Handhabung, kein technisches Training erforderlich
- 24 Monate haltbar (Langzeittest erfolgt)

- Sterilisiert
- Preis / Kit: 20-30€
- CE / Medizinprodukt EN 13485/ MDR → ist im Prozess mit der sog. „benannten Stelle“

Im Rahmen dieses Projekts ist ein den heutigen Stand der Technik neu definierendes Produkt erfolgreich entwickelt worden. Die im Validation Master Plan niedergelegten grundlegenden Anforderungen sowie eine für Medizinprodukte genormte Risikobewertung nach DIN EN ISO 14971 wurden vollständig durchgeführt. Am Ende dieser Entwicklung sind alle Unterlagen und Produktkriterien mit Nachweisen im sogenannten „Technical File“ abgelegt und wurden der benannten Stelle Eurofins“ zum Durchlaufen des Konformitäts-Bewertungsverfahrens im Mai 2023 übergeben. Dieses Procedere ist vor Markteintritt erforderlich, da es sich bei der Entwicklung um ein Medizinprodukt der Risikoklasse II A nach MDR 745/2017 handelt. Es wird mit einer Verfahrensdauer von ungefähr 5 Monaten gerechnet.

3. Abweichungen von dem Bescheid zugrunde liegenden Planungen

Aufgrund freier Personalkapazitäten konnte das Projekt in einem kürzeren Zeitraum als ursprünglich geplant, durchgeführt werden.

4. Erläuterung der wichtigsten Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

Die wichtigsten Positionen des zahlenmäßigen Nachweises setzen sich aus den Personalkosten der Projektmitarbeiter über den Durchführungszeitraum und der Pauschale in Höhe von 60% auf die anfallenden Personalkosten zusammen. Es wurden keine projektbezogenen FuE-Leistungen an Dritte vergeben. Detaillierte Angaben sind dem Dokument „Rechnungsliste“ und dem zahlenmäßigen Verwendungsnachweis zu entnehmen.

5. Erläuterungen zur Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit

Die geleisteten FuE-Arbeiten waren notwendig und angemessen.

6. Nachweis der Veröffentlichung der Projektergebnisse

Zur weiten Verbreitung wird über das Projekt und die Ergebnisse auf unserer Homepage <http://www.roemmler-kunststofftechnik.de/> informiert.

7. Verwertung der Projektergebnisse

Mit der Vermarktung erster PRP Kits wurde nach erfolgreichem Abschluss des Projektes im II. Quartal 2023 im Bereich Beauty begonnen.

Die Markteinführung im medizinischen Bereich ist nach erfolgreichem Abschluss des Konformitäts-Bewertungsverfahrens im IV. Quartal 2023 vorgesehen.