

DIN/TS 5343

ICS 11.040.01

**Reinheit von Medizinprodukten –
Risikoorientierte Validierung der Reinheit, Entwicklung von
Akzeptanzkriterien und Auswahl von Prüfverfahren;
Text Deutsch und Englisch**

Cleanliness of medical devices –

Risk orientated validation of cleanliness, development of acceptance criteria and selection of test methods;

Text in German and English

Propreté des dispositifs médicaux –

Validation de la pureté axée sur le risque, élaboration de critères d'acceptation et sélection de méthodes d'essai;

Texte en allemand et anglais

Gesamtumfang 39 Seiten

DIN-Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO)

Inhalt

	Seite
Vorwort	4
Einleitung	5
1 Anwendungsbereich	7
2 Normative Verweisungen	8
3 Begriffe	9
4 Qualitätsmanagementsystem	10
5 Risikoanalyse	11
6 Entwicklung eines Reinigungsprozesses	13
7 Validierung der Reinheit	13
7.1 Allgemeines	13
7.2 Produktfamilien	15
7.3 Probennahme	16
7.4 Herstellung von Prüfkörpern	16
7.5 Kontinuierliche Prozessüberprüfung ..	17
7.5.1 Überwachung von Prozessparametern	17
7.5.2 Produktüberwachung	17
7.5.3 Überprüfung und Revalidierung	18
8 Ermittlung und Festlegung von Akzeptanzkriterien für die Reinheit	18
8.1 Allgemeines	18
8.2 Standardisierte Akzeptanzkriterien, die auf das Produkt und seinen Verwendungszweck direkt anwendbar sind	19
8.3 Standardisierte Akzeptanzkriterien, die auf das Produkt und seinen Verwendungszweck übertragbar sind	19
8.4 Daten, die von vorherigen Produkten und Prozessen verfügbar sind	20
8.5 Daten, die aus der Prozessentwicklung verfügbar sind	20
9 Auswahl der Prüfverfahren	20
9.1 Allgemeines	20
9.2 Sichtprüfung	21
9.3 Bioburden	22
9.4 Bakterielle Endotoxine	23
9.5 Organische Verunreinigungen	23
9.5.1 Allgemeines	23
9.5.2 Extraktion	25
9.5.3 Detektion	25
9.5.4 Beurteilung der Ergebnisse	26
9.6 Anorganische Verunreinigungen	27
9.7 Partikelkontamination	28

Contents

	Page
Foreword	4
Introduction	5
1 Scope	7
2 Normative references	8
3 Terms and definitions	9
4 Quality management system	10
5 Risk analysis	11
6 Development of a cleaning process	13
7 Cleanliness validation	13
7.1 General	13
7.2 Product families	15
7.3 Sampling	16
7.4 Manufacturing of test specimens	16
7.5 Continued process verification	17
7.5.1 Monitoring of process parameters	17
7.5.2 Product monitoring	17
7.5.3 Review and revalidation	18
8 Determining and establishing of cleanliness acceptance criteria	18
8.1 General	18
8.2 Standardized acceptance criteria directly applicable to the product and its intended use	19
8.3 Standardized acceptance criteria transferable to the product and its intended use	19
8.4 Data available from previous products and processes	20
8.5 Data available from process development	20
9 Selection of test methods	20
9.1 General	20
9.2 Visual inspection	21
9.3 Bioburden	22
9.4 Bacterial endotoxins	23
9.5 Organic contaminants	23
9.5.1 General	23
9.5.2 Extraction	25
9.5.3 Detection	25
9.5.4 Assessment of results	26
9.6 Inorganic contaminants	27
9.7 Particulate contamination	28
9.8 Cytotoxicity	28
Annex A (informative) Process flowchart for assessment of cleanliness	32

9.8	Zytotoxizität	28
Anhang A (informativ)	Prozessflowchart zur Beurteilung der Reinheit	30
Anhang B (informativ)	Durch Reinigung oder mit anderen Mitteln erreichte Reinheit.....	34
Anhang C (informativ)	Leitfaden für die Anwendung von DIN EN ISO 10993-12 und -18 für die Auswahl von Extraktionsverfahren für organische und anorganische Verunreinigungen ..	36
Literaturhinweise.....		38

Annex B (informative)	Cleanliness achieved by cleaning or by other means	34
Annex C (informative)	Guidance for the application of DIN EN ISO 10993-12 and -18 for the selection of extraction methods for organic and inorganic contaminants.....	36
Bibliography		38

Vorwort

Dieses Dokument wurde vom Arbeitsausschuss NA 027-07-24 AA „Reinheit von Medizinprodukten im Herstellungsprozess“ im DIN-Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO) erarbeitet.

Technische Spezifikationen sind nicht Bestandteil des Deutschen Normenwerks.

Eine Technische Spezifikation ist das Ergebnis einer Normungsarbeit, das wegen bestimmter Vorbehalte zum Inhalt oder wegen des gegenüber einer Norm abweichenden Aufstellungsverfahrens von DIN noch nicht als Norm herausgegeben wird.

Erfahrungen mit dieser Technischen Spezifikation sind erbeten:

- vorzugsweise als Datei per E-Mail an nafuo@din.de in Form einer Tabelle. Die Vorlage dieser Tabelle kann im Internet unter www.din.de/stellungnahme abgerufen werden;
- oder in Papierform an den DIN-Normenausschuss Feinmechanik und Optik (Alexander-Wellendorff-Str. 2, 75172 Pforzheim).

Es wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass einige Elemente dieses Dokuments Patentrechte berühren können. DIN ist nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren.

Aktuelle Informationen zu diesem Dokument können über die Internetseiten von DIN (www.din.de) durch eine Suche nach der Dokumentennummer aufgerufen werden.

Foreword

This document has been prepared by Working Committee NA 027-07-24 AA “Cleanliness of medical devices in the manufacturing process” of *DIN-Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO)* (DIN Standards Committee Optics and Precision Mechanics).

Technical Specifications are not part of the body of German Standards.

A Technical Specification is the result of standards work which is not yet being published as a standard by DIN because there are certain reservations regarding its content, or because it was not prepared in accordance with the normal procedures for standards work.

Please tell us what you think of this Technical Specification:

- preferably in the form of a table, sent as a file by e-mail to nafuo@din.de. The template for this table is available for download from www.din.de/stellungnahme;
- or as hard copy to the DIN Standards Committee Optics and Precision Mechanics (Alexander-Wellendorff-Str. 2, 75172 Pforzheim).

Attention is drawn to the possibility that some of the elements of this document may be the subject of patent rights. DIN shall not be held responsible for identifying any or all such patent rights.

For current information on this standard, please go to DIN’s website (www.din.de) and search for the document number in question.

Einleitung

Das Erreichen einer geeigneten Reinheit im Herstellungsprozess für Medizinprodukte ist eine unabdingbare Voraussetzung, um Patienten, Anwendern und Dritten sicher anwendbare Medizinprodukte zur Verfügung stellen zu können.

Der Anteil verschiedener Verunreinigungen, welche sich auf einem Medizinprodukt befinden können, hängt von vielen Faktoren ab, wie z. B. den Rohmaterialien, den im Herstellungsprozess verwendeten Substanzen und Verfahren und der Herstellungsumgebung. Technisch ist eine vollständige Reinheit (100 %), welche gleichzeitig eine Abwesenheit aller Verunreinigungen bedeutet, nicht erreichbar.

Die Festlegung einer geeigneten Reinheit hängt sowohl vom Medizinprodukt und seiner vorgesehenen Anwendung als auch von den wahrscheinlich auf diesem Medizinprodukt vorhandenen Verunreinigungen ab. Es ist entscheidend, im Rahmen einer Risikoanalyse die Art und Menge relevanter Verunreinigungen, sowie deren Bewertung, zu betrachten und mithilfe geeigneter Prüfverfahren zu überprüfen.

Die festgelegte Reinheit kann durch die Durchführung eines oder mehrerer Reinigungsprozesse oder unter bestimmten Voraussetzungen durch eine Herstellung unter definierten Herstellungsbedingungen erreicht werden (siehe Anhang B).

Es ist wichtig, den gesamten Herstellungsprozess vom Rohmaterial, den Herstellungsbedingungen bis zur finalen Verpackung zu berücksichtigen, um sicherzustellen, dass die festgelegte Reinheit auf effektive und reproduzierbare Weise erreicht wird und aufrechterhalten bleibt. In diesem Dokument wird ergänzend unter anderem zur DIN EN ISO 10993-1 auf besondere Aspekte in Bezug auf Reinheit, wie insbesondere die Festlegung von Akzeptanzkriterien, eingegangen.

Introduction

The achievement of a suitable cleanliness within the manufacturing of medical devices is an indispensable precondition to provide patients, users and third parties with safely usable medical devices.

The fraction of different contaminants which can be present on a medical device depends on many factors, as for example the raw materials, the substances and methods used in the manufacturing process and the manufacturing environment. A complete cleanliness (100 %), which means the simultaneous absence of all contaminants, is not technically attainable.

The establishment of a suitable cleanliness depends on the medical device and its intended application as well as the contaminants likely to be present on that medical device. It is crucial as part of a risk analysis to consider and to verify with suitable test methods the type and quantity of relevant contaminants, as well as their evaluation.

The specified cleanliness can be achieved by performing one or several cleaning processes or under certain conditions by manufacturing under defined manufacturing conditions (see Annex B).

It is important to take into account the whole manufacturing process from the raw material, the manufacturing conditions up to the final packaging to ensure the specified cleanliness is achieved and sustained in an effective and reproducible manner. In this document specific aspects with regards to cleanliness, in particular establishing acceptance criteria, are addressed complementarily to amongst others DIN EN ISO 10993-1.

Dieses Dokument bietet eine Hilfestellung zur Vorgehensweise in Bezug auf:

- die Risikobewertung hinsichtlich der Reinheit;
- die Validierung eines entwickelten Prozesses;
- die Festlegung von Akzeptanzkriterien für die Validierung;
- die Auswahl geeigneter Prüfverfahren.

ISO 19227 ist auf orthopädische Implantate begrenzt und folgt grundsätzlich einem ähnlichen Ansatz wie dieses Dokument. Jedoch wurden in diesem Dokument viele Aspekte verallgemeinert, um es für eine deutlich größere Anzahl von Medizinprodukten anwendbar zu machen.

This document provides guidance with respect to the approach regarding:

- the risk analysis regarding cleanliness;
- the validation of a developed process;
- the establishment of acceptance criteria for the validation;
- the selection of suitable test methods.

ISO 19227 is limited to orthopedic implants and generally follows a similar approach as this document. However, in this document many aspects have been generalized to make it applicable to a considerably larger number of medical devices.

1 Anwendungsbereich

Dieses Dokument legt Anforderungen fest zur

- Sicherstellung der erforderlichen Reinheit von Medizinprodukten in ihrem Auslieferungszustand;
- Sicherstellung der Reinheit des Medizinproduktes, die zur Durchführung von Herstellungsprozessen erforderlich ist.

ANMERKUNG 1 Gewöhnlich gibt es viele Schritte innerhalb des Herstellungsprozesses, die notwendig sind, um ein sicheres Medizinprodukt herzustellen. Für manche dieser Schritte ist eine definierte Reinheit des Medizinprodukts erforderlich.

Prozesse, die nach dem Öffnen der Herstellerpackung des Medizinprodukts durchgeführt werden, werden von diesem Dokument nicht behandelt.

Dieses Dokument befasst sich nicht mit der technischen Umsetzung von geeigneten Herstellungs- und Reinigungsprozessen.

Dieses Dokument ist nicht auf Medizinprodukte oder Komponenten von Medizinprodukten anwendbar, die sich in einem von der Anwendung am Patienten entfernten Bereich befinden und keinen Kontakt zu Patienten haben.

Wenn im Rahmen der Risikoanalyse dargelegt werden kann, dass von einem Medizinprodukt hinsichtlich seiner Reinheit kein Risiko für den Patienten oder den Anwender ausgeht (z. B. Monitore ohne Bedienpanele oder Operationsleuchten ohne die zugehörigen Handgriffe), sind die weiteren Anforderungen dieses Dokuments für diese Produkte nicht anwendbar.

Dieses Dokument ist nicht auf Medizinprodukte anwendbar, die aus Stoffen oder Kombinationen von Stoffen bestehen, die dazu bestimmt sind, durch eine Körperöffnung in den menschlichen Körper eingeführt oder auf der Haut angewendet zu werden, und die vom menschlichen Körper aufgenommen oder lokal im Körper verteilt werden.

ANMERKUNG 2 Bei den im obigen Absatz behandelten Produkten geht es um sogenannte "stoffliche Medizinprodukte", wie zum Beispiel Produkte in Tablettenform zur Befeuchtung der Rachenschleimhaut.

1 Scope

This document specifies requirements to

- ensure the required cleanliness of medical devices in their delivery state;
- ensure the cleanliness of a medical device which is required for the execution of manufacturing processes.

NOTE 1 There are usually many steps within the manufacturing process which are necessary to produce a safe medical device. For some of these steps a defined cleanliness of the medical device is required.

Processes which are carried out after opening the original packaging of the medical device are not covered by this document.

This document does not address the technical implementation of suitable manufacturing and cleaning processes.

This document is not applicable to medical devices or components of medical devices which are located in an area away from the application at the patient and which have no contact to patients.

If it can be demonstrated within a risk analysis that a medical device poses no risk to the patient or the user with respect to its cleanliness (e.g. monitors without user panels or surgical lights without corresponding handles), the further requirements of this document are not applicable to these devices.

This document is not applicable to medical devices that are composed of substances or of combinations of substances that are intended to be introduced into the human body via a body orifice or applied to the skin and that are absorbed by or locally dispersed in the human body.

NOTE 2 The devices addressed in the paragraph above are so-called "substance-based medical devices", as for example devices in tablet form to moisten the pharyngeal mucosa.

Dieses Dokument ist nicht auf Medizinprodukte anwendbar, die aus Gewebe oder Zellen, oder deren Derivaten, pflanzlichen, tierischen oder menschlichen Ursprungs enthalten oder aus diesen bestehen.

Außerdem ist dieses Dokument nicht auf die folgenden Medizinprodukte anwendbar:

- Aufbereitungszubehör (z. B. Sterilisiergeräte und Reinigungsgeräte/Reinigungs-Desinfektionsgeräte);
- flüssige oder gasförmige Medizinprodukte;
- absorbierbare Medizinprodukte;
- Software.

2 Normative Verweisungen

Die folgenden Dokumente werden im Text in solcher Weise in Bezug genommen, dass einige Teile davon oder ihr gesamter Inhalt Anforderungen des vorliegenden Dokuments darstellen. Bei datierten Verweisungen gilt nur die in Bezug genommene Ausgabe. Bei undatierten Verweisungen gilt die letzte Ausgabe des in Bezug genommenen Dokuments (einschließlich aller Änderungen).

DIN EN ISO 10993-5, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 5: Prüfungen auf In-vitro-Zytotoxizität (ISO 10993-5)*

DIN EN ISO 11737-1, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Mikrobiologische Verfahren — Teil 1: Bestimmung der Population von Mikroorganismen auf Produkten (ISO 11737-1)*

This document is not applicable to medical devices which contain or incorporate tissues or cells, or their derivatives, of plantal, animal or human origin.

In addition, this document is not applicable to the following medical devices:

- processing equipment (e.g. sterilizers and washers/washer-disinfectors);
- liquid or gaseous medical devices;
- absorbable medical devices;
- software.

2 Normative references

The following documents are referred to in the text in such a way that some or all of their content constitutes requirements of this document. For dated references, only the edition cited applies. For undated references, the latest edition of the referenced document (including any amendments) applies.

DIN EN ISO 10993-5, *Biological evaluation of medical devices — Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity (ISO 10993-5)*

DIN EN ISO 11737-1, *Sterilization of health care products — Microbiological methods — Part 1: Determination of a population of microorganisms on products (ISO 11737-1)*

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die folgenden Begriffe.

DIN und DKE stellen terminologische Datenbanken für die Verwendung in der Normung unter den folgenden Adressen bereit:

- DIN-TERMinologieportal: verfügbar unter <https://www.din.de/go/din-term>
- DKE-IEV: verfügbar unter <http://www.dke.de/DKE-IEV>

3.1

Reinheit

Zustand eines Medizinprodukts mit Niveaus von Verunreinigungen unter festgelegten Akzeptanzkriterien

[QUELLE: ISO 19227:2018, 3.9, modifiziert — „Implantat“ zu „Medizinprodukt“ und „Kriterien“ zu „Akzeptanzkriterien“ geändert]

3.2

Verunreinigung

unerwünschte chemische, biologische oder mikrobiologische Substanz als auch Partikel

Anmerkung 1 zum Begriff: Verunreinigungen können auch Rückstände von im Herstellungs- oder Reinigungsprozess eingesetzten Substanzen sein.

3.3

Kontamination

Vorkommen einer oder mehrerer Verunreinigung(en) auf dem oder im Produkt

3.4

Reinigung

Entfernung von Verunreinigungen in dem für weitere Verfahrensschritte oder die Zweckbestimmung erforderlichen Umfang

[QUELLE: DIN EN ISO 11139:2019-05, 3.46, modifiziert — „Aufbereitung“ durch „Verfahrensschritte“ ersetzt]

3.5

Reinigungsprozess

festgelegte Abfolge von Schritten, die zu einer Verringerung der Kontamination führen

3 Terms and definitions

For the purposes of this document, the following terms and definitions apply.

DIN and DKE maintain terminological databases for use in standardization at the following addresses:

- DIN-TERMinologieportal: available at <https://www.din.de/go/din-term>
- DKE-IEV: available at <http://www.dke.de/DKE-IEV>

3.1

cleanliness

state of a medical device with levels of contaminants below specified acceptance criteria

[SOURCE: ISO 19227:2018, 3.9, modified — “implant” replaced by “medical device” and “criteria” replaced by “acceptance criteria”]

3.2

contaminant

undesirable chemical, biological or microbiological substance as well as particles

Note 1 to entry: Contaminants can also be residues of substances used in the manufacturing or cleaning process.

3.3

contamination

occurrence of one or more contaminant(s) on or in the product

3.4

cleaning

removal of contaminants to the extent necessary for further process steps or the intended use

[SOURCE: DIN EN ISO 11139:2019-05, 3.46, modified — “processing” replaced by “process steps”]

3.5

cleaning process

specified sequence of steps leading to a reduction of contamination

3.6 Reinigungsschritt

einzelner Vorgang mit definierten Parametern innerhalb eines Reinigungsprozesses

3.7 kritischer Prozess

Prozess, der von der Risikoanalyse als Prozess mit einem Einfluss auf die Reinheit im Zusammenhang mit der Produktsicherheit identifiziert wurde

Anmerkung 1 zum Begriff: Der Begriff kritischer Prozess bezieht sich nicht nur auf Prozesse, die einen Einfluss auf die abschließende Reinheit im Auslieferungszustand haben, sondern auch auf Prozesse mit der Zielsetzung einer Reinheit, die für Prozessschritte zur Herstellung eines sicheren Medizinprodukts notwendig ist.

3.8 Produktfamilie

Gruppe oder Untergruppe von Produkten, die durch ähnliche Merkmale gekennzeichnet sind, die für Bewertungs- und Reinheitszwecke als gleichwertig bestimmt wurden

[QUELLE: DIN EN ISO 11139:2019-05, 3.218, modifiziert — „Aufbereitungszwecke“ durch „Reinheitszwecke“ ersetzt]

3.9 Bestandteil

Substanz, die in einem fertiggestellten Medizinprodukt oder in seinen Herstellungswerkstoffen enthalten ist

Anmerkung 1 zum Begriff: Bestandteile können absichtlich (wie im Falle von Zusatzstoffen, z. B. Antioxidantien) oder unabsichtlich vorhanden sein (wie im Fall einer Unreinheit oder eines Abbauprodukts im Werkstoff).

[QUELLE: DIN EN ISO 10993-18:2021-03, 3.10, modifiziert — „Chemikalie“ durch „Substanz“ ersetzt]

4 Qualitätsmanagementsystem

Die in diesem Dokument beschriebenen Maßnahmen müssen im Rahmen eines Qualitätsmanagementsystems durchgeführt werden.

ANMERKUNG Ein mögliches und weitverbreitetes Qualitätsmanagementsystem für Medizinprodukte ist in DIN EN ISO 13485 beschrieben.

3.6 cleaning step

individual procedure with defined parameters within a cleaning process

3.7 critical process

process identified by the risk analysis as a process having influence on cleanliness relating to product safety

Note 1 to entry: The term critical process does not only refer to processes that have influence on the final cleanliness in the delivery state, but also to processes with the objective of a cleanliness which is required for process steps in the manufacturing of a safe medical device.

3.8 product family

group or subgroup of products characterized by similar attributes determined to be equivalent for evaluation and cleanliness purposes

[SOURCE: DIN EN ISO 11139:2019-05, 3.218, modified — product corrected to products, “processing purposes” replaced by “cleanliness purposes”]

3.9 constituent

substance that is present in a finished medical device or its materials of construction

Note 1 to entry: Constituents may be intentionally present (e.g. an additive such as an antioxidant) or unintentionally present (e.g. an impurity or degradant in the material).

[SOURCE: DIN EN ISO 10993-18:2021-03, 3.10, modified — “chemical” replaced by “substance”]

4 Quality management system

The activities described within this document shall be carried out within a quality management system.

NOTE One possible and widely used quality management system for medical devices is described in DIN EN ISO 13485.

5 Risikoanalyse

Es muss eine Risikoanalyse hinsichtlich der Reinheit mit Fokus auf den Verwendungszweck des Medizinprodukts durchgeführt werden. Dies schließt die Indikation und den Auslieferungszustand (d. h. steril/ nicht steril) ein, ist aber nicht auf diese beschränkt.

Die Risikoanalyse hinsichtlich der Reinheit ist ein iterativer Prozess, welcher die Ausgestaltung und die Validierung des Reinigungsprozesses beinhaltet, falls ein Reinigungsprozess als Teil des Herstellungsprozesses erforderlich ist.

ANMERKUNG 1 Die Risikoanalyse könnte einen Herstellungsprozess identifizieren, der keinen nachfolgenden Reinigungsprozess erfordert.

Die Risikobeurteilung von Gefahren in Zusammenhang mit der Reinigung muss während der Ausgestaltung des Reinigungsprozesses durchgeführt werden (siehe Anhang A) und muss die Besonderheiten des Medizinprodukts, Herstellungsschritte vor der Reinigung und Besonderheiten des Reinigungsprozesses in Betracht ziehen. Falls nicht an anderer Stelle betrachtet, muss auch die Risikobeurteilung von Gefahren in Zusammenhang mit der Schutzverpackung (falls erforderlich) und mit der Umgebung nach der finalen Reinigung in Betracht gezogen werden.

ANMERKUNG 2 Ein mögliches und weitverbreitetes Risikomanagementsystem für Medizinprodukte ist in DIN EN ISO 14971 beschrieben.

ANMERKUNG 3 Die Risikobeurteilung bezüglich der Reinheit kann mit verschiedenen Werkzeugen, wie z. B. Fehlermöglichkeits- und -einflussanalyse (FMEA), durchgeführt werden.

Als Teil der Risikoanalyse muss der Reinigungsprozess hinsichtlich notwendiger Maßnahmen (z. B. Herstellung in einer kontrollierten Umgebung oder verschiedene Reinigungsverfahren) und deren Integration in die Abfolge der Herstellungsschritte bewertet werden.

Bei der Analyse und Bewertung von potenziellen Verunreinigungen sollten die Risiken von der Auswahl der Rohstoffe über die Herstellung bis zur Verpackung evaluiert werden. Hierbei müssen Wechselwirkungen zwischen Verunreinigungen und Rohstoffen sowie Degradationseffekte berücksichtigt werden.

5 Risk analysis

Risk analysis regarding cleanliness shall be performed with focus on the intended use of the medical device. This includes but is not limited to the indication and the delivery state (i.e. sterile/non-sterile).

Risk analysis regarding cleanliness is an iterative process which shall include the design and validation of the cleaning process, if a cleaning process is required as part of the manufacturing process.

NOTE 1 Risk analysis might identify a manufacturing process that does not require a subsequent cleaning process.

Risk assessment of hazards relating to cleaning shall be performed while designing the cleaning process (see Annex A) and shall take into account medical device characteristics, manufacturing steps before cleaning and cleaning process characteristics. If not considered elsewhere, the risk assessment of hazards relating to the protective packaging (if required) and the environment after final cleaning shall also be taken into account.

NOTE 2 One possible and widely used risk management system for medical devices is described in DIN EN ISO 14971.

NOTE 3 The risk assessment for the cleanliness can be performed with different tools, e.g. failure mode and effects analysis (FMEA).

As part of the risk analysis, the cleaning process shall be evaluated regarding necessary activities (e.g. manufacturing in a controlled environment or different methods of cleaning) and their integration in the sequence of manufacturing steps.

During the analysis and evaluation of potential contaminants, risks ranging from the selection of raw materials to the manufacturing and packaging should be evaluated. In doing so, interactions between contaminants and raw materials as well as degradation effects shall be considered.

Sofern zutreffend, müssen die folgenden Fragen während der Risikobeurteilung berücksichtigt werden:

- a) Welche potentiellen Verunreinigungen können auftreten?

ANMERKUNG 4 Solche Verunreinigungen können während der Herstellung des Medizinprodukts auftreten.

- b) Was sind die mit diesen Verunreinigungen verbundenen Risiken?
- c) Was sind bekannte Wechselwirkungen zwischen den Verunreinigungen und den Werkstoffen des Medizinprodukts?
- d) Gibt es vorgelagerte Reinigungsvorgänge im Prozess oder andere Vorgänge um diese potentiellen Verunreinigungen von der Oberfläche zu entfernen?
- e) Was sind Gefahren, die durch den Reinigungsschritt verursacht werden, wobei die Möglichkeit jeglicher Kreuzkontamination oder der Einfluss der Umgebung und von Betriebsmitteln, Werkstoffen und Hilfsstoffen (einschließlich Reinigungsmittel) in Betracht gezogen wird?
- f) Sind Prüfverfahren bekannt, die empfindlich genug sind, um die Reinheit im Hinblick auf einzelne auftretende Verunreinigungen bestimmen zu können?

ANMERKUNG 5 Dabei spielen unterschiedliche Verfahrenskenngrößen, wie z. B. die Nachweisgrenze, die Bestimmungsgrenze und die Präzision des Verfahrens eine Rolle.

- g) Was sind die Akzeptanzkriterien für jede Produktfamilie?
- h) Anschließend an die Ergebnisse der Validierung und auf Grundlage der verbleibenden Risiken: Welche Anforderungen an die Prozesskontrolle sind erforderlich um die festgelegten Bedingungen während der Herstellung aufrecht zu erhalten, um damit die beabsichtigten Reinigungsergebnisse zu erzielen?

If applicable, the following questions shall be taken into account during a risk assessment:

- a) Which potential contaminants can occur?

NOTE 4 Such contaminants can occur during the manufacturing of the medical device.

- b) What are the risks associated to these contaminants?
- c) What are known interactions between the contaminants and the materials of the medical device?
- d) Are there previous in-process cleaning procedures or other procedures for removing these potential contaminants from the surface?
- e) What are hazards caused by the cleaning step, taking into account the possibility of any cross contamination or influence by the environment and manufacturing equipment, materials and auxiliary process additives (including cleaning detergents)?
- f) Are test methods known which are sensitive enough to be able to determine the cleanliness with regards to individual occurring contaminants?

NOTE 5 Various process parameters, as for example the detection limit, the quantification limit and the precision of the method play a role in this.

- g) What are the acceptance criteria for each product family?
- h) Following the results of the validation and based on the remaining risks: Which process control requirements are required to maintain specified conditions during manufacturing in order to achieve the intended cleaning results?