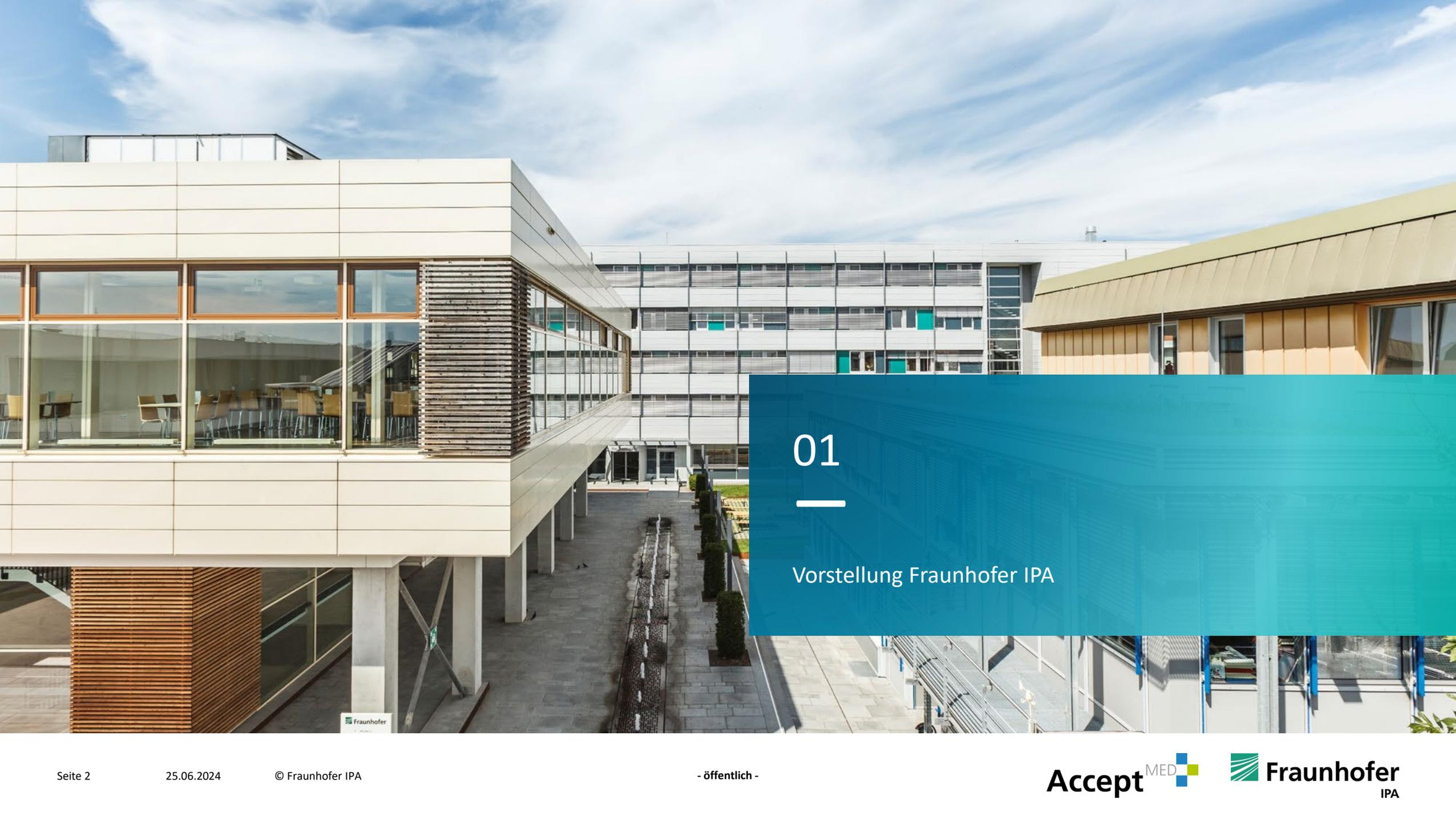


Industrieverbund Accept<sup>MED</sup>

---

# Qualitätskontrolle von Medizinprodukten: Neue methodische Ansätze zur Bestimmung der Reinheit und Ableitung von Akzeptanzkriterien

19. Juni 2024, Dr. Markus Rochowicz, Yvonne Holzapfel, Dr. Guido Kreck,  
Fraunhofer IPA, Abt. Reinst- und Mikroproduktion  
Qualitätsforum Medizintechnik Süd, testo



01

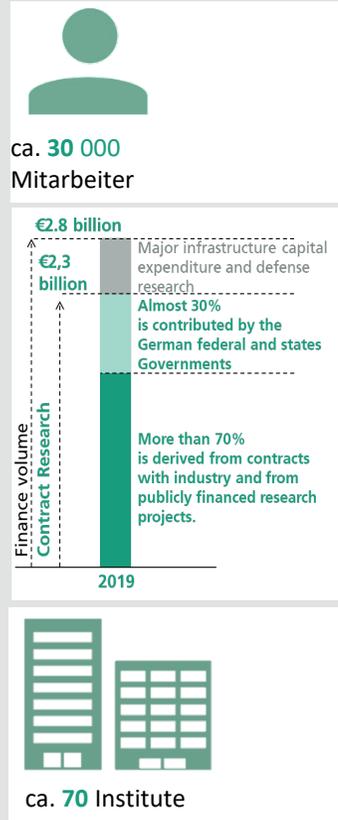


Vorstellung Fraunhofer IPA

# Industrieverbund Accept-MED II

## Vorstellung Fraunhofer IPA

Die Fraunhofer-Gesellschaft betreibt angewandte Forschung zum unmittelbarem Nutzen für private und öffentliche Unternehmen und von großem gesellschaftlichen Nutzen.



### Fraunhofer IPA



Fraunhofer-Institutszentrum Stuttgart (IZS)

### Abteilung Reinst- und Mikroproduktion

- angewandte Forschung
- mehr als 35 Jahre Erfahrung
- ca. 50 Mitarbeiter und ca. 40 Studenten



Gebäude der Abteilung Reinst- und Mikroproduktion



Reinraum der Luftreinheitsklasse 1 nach ISO 14644-1 in der Abteilung Reinst- und Mikroproduktion

# Industrieverbund Accept-MED II

## Das Projektteam



Dr. Markus Rochowicz  
Gruppenleitung Reinheitstechnik  
Abteilung Reinst- und Mikroproduktion

Telefon +49 711 970-1175  
markus.rochowicz@ipa.fraunhofer.de



Dr. Guido Kreck  
Projektleitung  
Abteilung Reinst- und Mikroproduktion

Telefon +49 711 970-1541  
guido.kreck@ipa.fraunhofer.de



Yvonne Holzapfel  
Laborleitung  
Abteilung Reinst- und Mikroproduktion

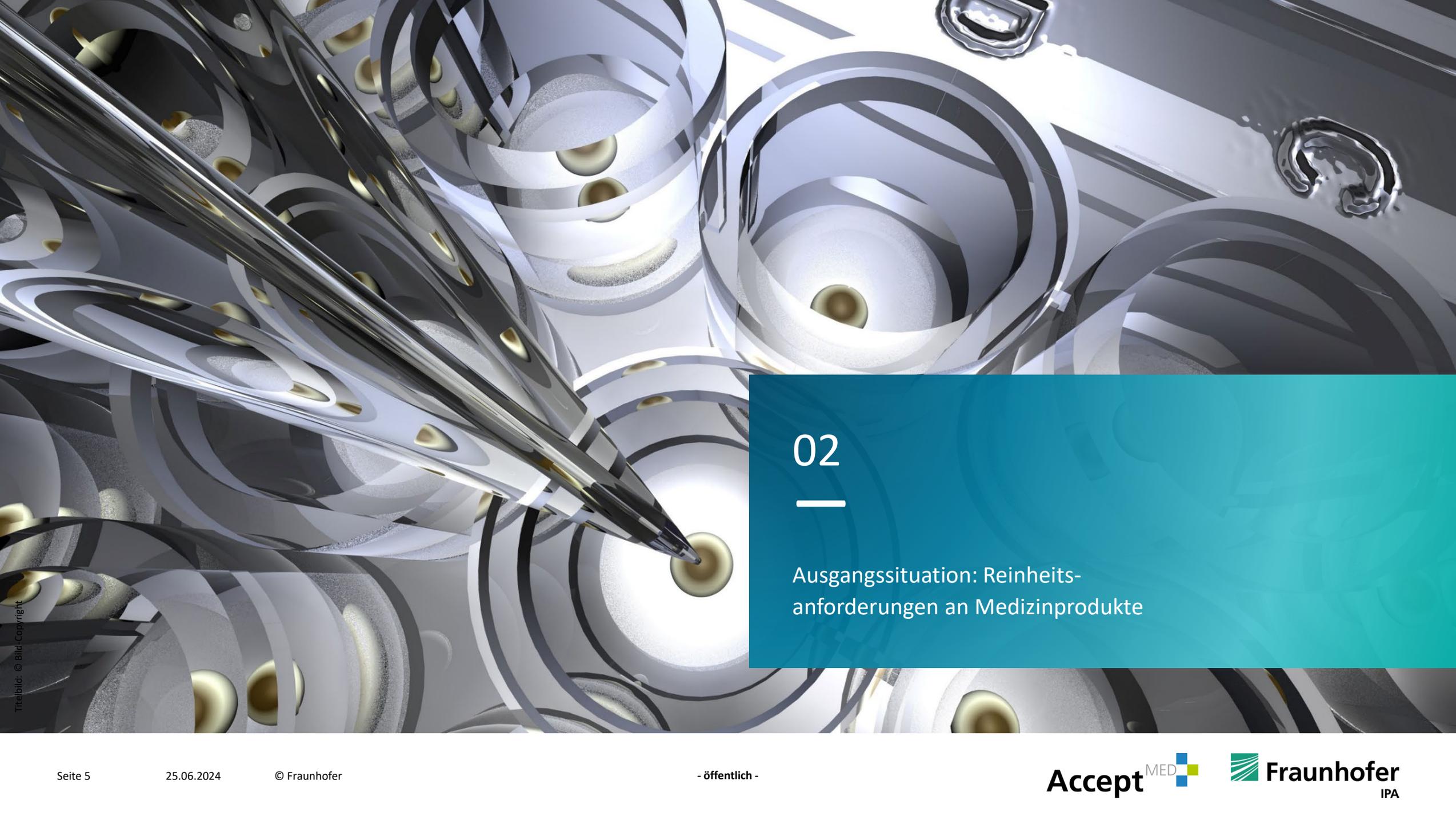
Telefon +49 711 970-1158  
yvonne.holzapfel@ipa.fraunhofer.de



Dr. Markus Keller  
Projektleitung  
Abteilung Reinst- und Mikroproduktion

Telefon +49 711 970-1158  
markus.keller@ipa.fraunhofer.de

Thematische Schwerpunkte	Ansprechpartner
<b>Reinheitsprüfung/Reinigungsvalidierung</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>biologische Verunreinigungen                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Keimbelastung</li> <li>Endotoxine nach USP 85 (LAL)</li> </ul> </li> </ul>	Dr. Markus Keller Markus.Keller@ipa.fraunhofer.de   +49 711 970-1560
<ul style="list-style-type: none"> <li>chemische Verunreinigungen                             <ul style="list-style-type: none"> <li>In-Vitro-Zytotoxizität nach DIN EN ISO 10993-5</li> <li>Rückstandsanalytik mit FTIR, IC, GC/MS, UPLC, ...</li> <li>Bestimmung TOC</li> </ul> </li> </ul>	<b>CHEMISCHE VERUNREINIGUNGEN</b> Dr. Markus Keller Markus.Keller@ipa.fraunhofer.de   +49 711 970-1560  <b>BIOLOGISCHE BEURTEILUNG (DIN EN ISO 10993-5)</b> Sibylle Thude Sibylle.Thude@ipa.fraunhofer.de   +49 711 970-4152
<ul style="list-style-type: none"> <li>partikuläre Verunreinigungen                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Bestimmung der Partikelgrößenverteilung (automatisierte Mikroskop und Flüssigkeitspartikelzähler)</li> <li>Bestimmung des Partikelzusammensetzung (REM/EDX, FTIR)</li> </ul> </li> </ul>	Dr. Guido Kreck Guido.Kreck@ipa.fraunhofer.de   +49 711 970-1541
<b>Reinigung</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>lösemittelbasierte und nasschemische Reinigung</li> <li>Spezialreinigungsverfahren (CO<sub>2</sub>-Reinigungsverfahren)</li> <li>Reinigung und Verpackung im Reinraum der Luftreinheitsklasse 1 nach DIN EN ISO 14644-1</li> </ul>	Kevin Hildenbrand Kevin.Hildenbrand@ipa.fraunhofer.de   +49 711 970-1870
<b>Planung/Optimierung</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Planung von reinheitsgerechten Fertigungsumgebungen</li> <li>Bewertung (Messung von Partikeln) und Optimierung bestehender Fertigungen aus Reinheitssicht</li> </ul>	Dr. Markus Rochowicz Markus.Rochowicz@ipa.fraunhofer.de   +49 711 970-1175
<b>Schulung/Beratung</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Hilfestellung bei der Festlegung von Akzeptanzkriterien und Ableitung geeigneter Prüfstrategien</li> <li>Schulung                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Grundlagen: Reinheit von Medizinprodukten (VDI 2083-21)</li> <li>Fertigen im Reinraum</li> </ul> </li> </ul>	Dr. Markus Rochowicz Markus.Rochowicz@ipa.fraunhofer.de   +49 711 970-1175  Dr. Guido Kreck Guido.Kreck@ipa.fraunhofer.de   +49 711 970-1541



02



Ausgangssituation: Reinheits-  
anforderungen an Medizinprodukte

# Ausgangssituation

## Reinheitsanforderungen an Medizinprodukte

- Zulassung erfolgt durch vom Medizinprodukte-Hersteller ausgewählte benannte Stellen
- Zulassungsverfahren erfolgt nach Risikoklassen:

Risiko	Klasse	Beispiele
Sehr hohes Risiko	III	Brustimplantate, Hüftprothesen, Herzkatheter, Arzneistoffe abgebende Stents
Hohes Risiko	IIb	Künstliche Linsen, Röntgengeräte, Infusionspumpen
Mittleres Risiko	IIa	Zahnfüllungen, Röntgenfilme, Hörgeräte, Ultraschallgeräte
Geringes Risiko	I, I steril, I mit Messfunktion	Lesebrillen, Rollstühle, Pflaster, Fieberthermometer

- Inverkehrbringen nach Erteilung des CE-Kennzeichens
  - Zulassungsverfahren soll Sicherheit und Leistungsfähigkeit des Medizinprodukts garantieren
  - ABER: keine präzisen Vorgaben (Akzeptanzkriterien, Prüfverfahren, ...) zur Reinheit von Medizinprodukten enthalten
  - Medizinprodukte-Hersteller haftet für fehlerhafte Produkte und trägt damit die Verantwortung, das Richtige tun!

# Amending Directive 2001/83/EC of 5 April 2017 to Council Directive 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning medical devices

## REGULATIONS

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

### 10.4.1. Design and manufacture of devices

Devices shall be designed and manufactured in such a way as to reduce as far as possible the risks posed by substances or particles, including wear debris, degradation products and processing residues, that may be released from the device.

Devices, or those parts thereof or those materials used therein that:

- are invasive and come into direct contact with the human body,
- (re)administer medicines, body liquids or other substances, including gases, to/from the body, or
- transport or store such medicines, body fluids or substances, including gases, to be (re)administered to the body,

NEW MDR AND ISO 13485!

# DIN EN ISO 13485 (2016-08):

## Medizinprodukte – Qualitätsmanagementsysteme – Anforderungen für regulatorische Zwecke

### 6.4.2 Lenkung der Kontamination

Soweit angemessen, muss die Organisation Maßnahmen zur Lenkung verunreinigter oder anderweitig verunreinigter Produkte planen und dokumentieren, um die Verunreinigung der Arbeitsumgebung, des Personals oder des Produkts zu verhindern.

NEW MDR AND ISO 13485!

Für sterile Medizinprodukte muss die Organisation Anforderungen zur Lenkung von Verunreinigung durch Mikroorganismen oder Partikel dokumentieren und die geforderte Reinheit während Montage- oder Verpackungsprozessen aufrechterhalten.

6.3 Infrastruktur	<ul style="list-style-type: none"><li>— Fügt die Anforderung hinzu, dass die Infrastruktur Produktverwechselungen vermeidet und die ordnungsgemäße Handhabung des Produkts sicherstellt.</li><li>— Fügt Informationssysteme zur Aufzählung unterstützender Dienstleistungen hinzu.</li></ul>
6.4 Arbeitsumgebung und Lenkung der Kontamination	<ul style="list-style-type: none"><li>— Zusätzliche Dokumentationsanforderungen für die Arbeitsumgebung.</li><li>— Zusätzliche Anforderung bezüglich der Lenkung der Kontamination mit Mikroorganismen oder Partikel für sterile Medizinprodukte.</li></ul>

# Reinheit von Medizinprodukten

## Wie können Partikel für den Patienten kritisch werden?

Beispiel: Verabreichung von Injektionslösungen (Impfstoffe, Infusion, ...)

### Medizinprodukt

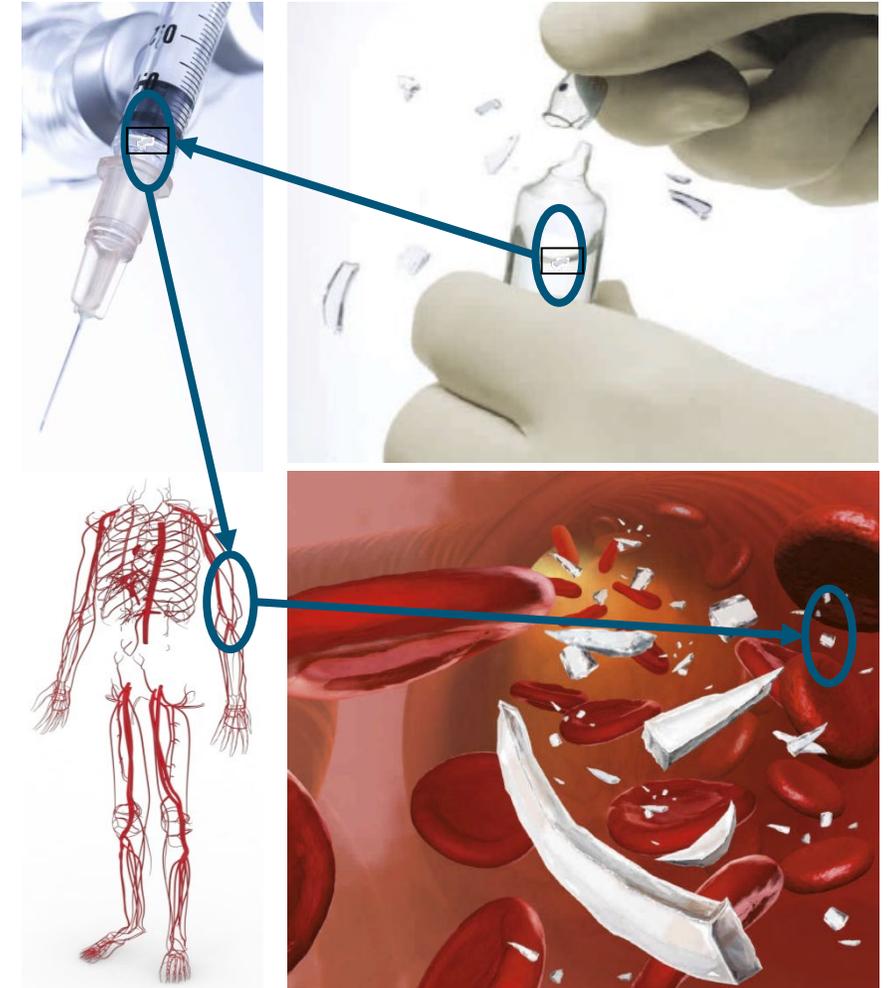
- Glassplitter, z. B. Öffnen Ampulle
- Kunststoffabrieb, z. B. Spiralleitung & Hahn
- Gummi, z. B. Durchstechen Septum
- Metall, z. B. Fertigungsabrieb Kanüle

### Arzneimittel

- nicht gelöste Partikel/Arzneistoffe

### Risiken durch Partikel für Patienten

- Beeinträchtigung der Mikrozirkulation
- Thrombosen
- Aggregation in Makrophagen/Lymphknoten
- Organschädigungen (Milz, Niere, Leber, ...)





# Der Weg zur Richtlinie

	2014	2015 - 2016	2017 - 2019
	<p><b>Workshop</b></p>	<p><b>Industrieverbund MediClean</b></p>	<p><b>VDI 2083 Blatt 21</b></p>
<b>Ausgangssituation</b>	<p>Startpunkt <b>offener Dialog</b> mit Medizinprodukteherstellern:</p> <p>→ branchenspezifisches Regelwerk mit einheitlichen Methoden und Akzeptanzkriterien, v. a. zur Bewertung der partikulären sowie filmisch-chemischen Reinheit, fehlt</p>	<p><b>keine</b> normativen Vorgaben zu <b>Akzeptanzkriterien</b> und <b>Nachweisverfahren</b></p> <p>→ heterogener Umgang mit Akzeptanzkriterien</p> <p>→ teilweise kein sinnvoller Umgang mit Nachweisverfahren</p>	<p>Hilfestellungen zum Thema Reinheit vorhanden, aber <b>noch nicht in Standardisierung überführt</b> (Struktur, Akzeptanz)</p>
<b>Stand</b>	<p><u>partikuläre Verunreinigungen:</u></p> <p>Akzeptanzkriterien <input checked="" type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/></p> <p>Nachweisverfahren <input checked="" type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/></p> <p>Regelwerk/Norm <input checked="" type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/></p> <p><u>chemische Verunreinigungen:</u></p> <p>Akzeptanzkriterien <input checked="" type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/></p> <p>Nachweisverfahren <input checked="" type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/></p> <p>Regelwerk/Norm <input checked="" type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/></p>	<p><u>partikuläre Verunreinigungen:</u></p> <p>Akzeptanzkriterien <input type="radio"/> <input checked="" type="radio"/> <input type="radio"/></p> <p>Nachweisverfahren <input type="radio"/> <input checked="" type="radio"/> <input type="radio"/></p> <p>Regelwerk/Norm <input checked="" type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/></p> <p><u>chemische Verunreinigungen:</u></p> <p>Akzeptanzkriterien <input checked="" type="radio"/> <input checked="" type="radio"/> <input type="radio"/></p> <p>Nachweisverfahren <input type="radio"/> <input checked="" type="radio"/> <input type="radio"/></p> <p>Regelwerk/Norm <input checked="" type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/></p>	<p><u>partikuläre Verunreinigungen:</u></p> <p>Akzeptanzkriterien <input type="radio"/> <input checked="" type="radio"/> <input type="radio"/></p> <p>Nachweisverfahren <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input checked="" type="radio"/></p> <p>Regelwerk/Norm <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input checked="" type="radio"/></p> <p><u>chemische Verunreinigungen:</u></p> <p>Akzeptanzkriterien <input type="radio"/> <input checked="" type="radio"/> <input type="radio"/></p> <p>Nachweisverfahren <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input checked="" type="radio"/></p> <p>Regelwerk/Norm <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input checked="" type="radio"/></p>

# Industrieverbund Accept-MED II

## VDI-Richtlinie 2083 Blatt 21 »Reinheit von Medizinprodukten im Herstellungsprozess«

Norm	Titel
VDI 2083 Blatt 1	Partikelreinheitsklassen der Luft
VDI 2083 Blatt 1.1	Reinheit bezüglich Nano-Partikel
VDI 2083 Blatt 2	Festlegungen zur Prüfung und Überwachung der fortlaufenden Übereinstimmung mit den Anforderungen
VDI 2083 Blatt 3	Messtechnik in der Reinraumluft
VDI 2083 Blatt 3.1	Messtechnik in der Reinraumluft - Monitoring
VDI 2083 Blatt 4.1	Planung, Bau und Erst-Inbetriebnahme von Reinräumen
VDI 2083 Blatt 4.2	Energieeffizienz
VDI 2083 Blatt 5.1	Betrieb von Reinräumen
VDI 2083 Blatt 7	Reinstmedien - Qualität, Bereitstellung, Verteilung
VDI 2083 Blatt 8.1	Luftreinheit anhand chemischer Konzentration (ACC)
VDI 2083 Blatt 9.1	Reinheitstauglichkeit und Oberflächenreinheit
VDI 2083 Blatt 9.2	Verbrauchsmaterialien im Reinraum
VDI 2083 Blatt 12	Sicherheits- und Umweltschutzaspekte
VDI 2083 Blatt 13.1	Qualität, Erzeugung und Verteilung von Reinstwasser - Grundlagen
VDI 2083 Blatt 13.2	Qualität, Erzeugung und Verteilung von Reinstwasser - Mikroelektronik und andere technische Anwendungen
VDI 2083 Blatt 13.3	Qualität, Erzeugung und Verteilung von Reinstwasser - Pharmazie und andere Life-Science-Anwendungen
VDI 2083 Blatt 15	Personal am Reinen Arbeitsplatz
VDI 2083 Blatt 16.1	Barriersysteme (Isolatoren, Mini-Environments, Reinraummodule) - Wirksamkeit und Zertifizierung
VDI 2083 Blatt 16.2	Barriersysteme - Mini-Environments
VDI 2083 Blatt 17	Reinheitstauglichkeit von Werkstoffen
VDI 2083 Blatt 18	Biokontaminationskontrolle
VDI 2083 Blatt 19	Dichtheit von Containments - Klassifizierung, Planung und Prüfung
VDI 2083 Blatt 20	Bestimmung der Desorptionskinetik von Werkstoffen nach Begasung
<b>VDI 2083 Blatt 21</b>	<b>Reinheit von Medizinprodukten im Herstellungsprozess</b>

### Warum eine VDI-Richtlinie?

- Es existieren mehr als 2000 gültige VDI-Richtlinien.
- VDI-Richtlinien sind wie DIN-Normen in Deutschland anerkannte Regeln der Technik.
- VDI-Richtlinien erscheinen zweisprachig und sind daher international anwendbar.
- Beim DIN gibt es nichts Vergleichbares. Der einzige Arbeitskreis, den es zu diesem Thema gab, war zum Zeitpunkt der Normerstellung noch in der Findungsphase und hatte nur reaktive, keine (pro-)aktiven Ansätze.

VEREIN  
DEUTSCHER  
INGENIEURE

Reinraumtechnik  
Reinheit von Medizinprodukten im  
Herstellungsprozess  
Cleanroom technology  
Cleanliness of medical devices in the  
manufacturing process

VDI 2083

Blatt 21 / Part 21

Ausg. deutsch/englisch  
Issue German/English

*Die deutsche Version dieser Richtlinie ist verbindlich.*

03

*The German version of this standard shall be taken as authoritative. No guarantee can be given with respect to the English translation.*

Inhalt	Seite
Vorbemerkung . . . . .	2
Einleitung . . . . .	2
<b>1 Anwendungsbereich . . . . .</b>	<b>2</b>
<b>2 Normative Verweise . . . . .</b>	<b>3</b>

	Page
VDI 2083 Blatt 21: Bestimmung der Reinheit von Medizinprodukten im Herstellungsprozess . . . . .	2
Introduction . . . . .	2
<b>1 Scope . . . . .</b>	<b>2</b>
<b>2 Normative references . . . . .</b>	<b>3</b>

Frühere Ausgabe: 08/16 Entwurf, deutsch  
Former edition: 08/16 Draft, in German only

Deutscher Ingenieure e. V., Düsseldorf 2019

Internal use – not permitted

# Inhalt

Vorbemerkung
Einleitung
1 Anwendungsbereich
2 Normative Verweise
3 Begriffe
4 Formelzeichen und Abkürzungen
5 Reinheitsbewertung und -bestimmung
<ul style="list-style-type: none"> <li>5.1 Reinheitsbewertung</li> <li>5.2 Reinheitsbestimmung</li> </ul>
6 Wege zu Akzeptanzkriterien
<ul style="list-style-type: none"> <li>6.1 Bewertung der potenziellen Verunreinigungen</li> <li>6.2 Notwendigkeit von Akzeptanzkriterien</li> </ul>
Anhang A Übersicht
Anhang B Ableitung einer Prüfstrategie
<ul style="list-style-type: none"> <li>B1 Verunreinigungen</li> <li>B2 Prüfzweck</li> <li>B3 Prüfverfahren</li> <li>B4 Extraktion</li> <li>B5 Blindwert</li> <li>B6 Validierung von Prüfverfahren</li> </ul>
Anhang C Checkliste zur Reinheitsbewertung und -bestimmung
Anhang D Fallbeispiele

ICS 13.040.35		VDI-RICHTLINIEN		Oktober 2019 October 2019	
VEREIN DEUTSCHER INGENIEURE		Reinraumtechnik Reinheit von Medizinprodukten im Herstellungsprozess  Cleanroom technology Cleanliness of medical devices in the manufacturing process		VDI 2083  Blatt 21 / Part 21  Ausg. deutsch/englisch Issue German/English	
<i>Die deutsche Version dieser Richtlinie ist verbindlich.</i>			<i>The German version of this standard shall be taken as authoritative. No guarantee can be given with respect to the English translation.</i>		
<b>Inhalt</b>	Seite	<b>Contents</b>	Page		
Vorbemerkung	2	Preliminary note	2		
Einleitung	2	Introduction	2		
<b>1 Anwendungsbereich</b>	2	<b>1 Scope</b>	2		
<b>2 Normative Verweise</b>	3	<b>2 Normative references</b>	3		
<b>3 Begriffe</b>	3	<b>3 Terms and definitions</b>	3		
<b>4 Formelzeichen, Abkürzungen und Indizes</b>	8	<b>4 Symbols, abbreviations, and indices</b>	8		
<b>5 Reinheitsbewertung und -bestimmung</b>	9	<b>5 Cleanliness assessment and cleanliness determination</b>	9		
5.1 Reinheitsbewertung	10	5.1 Cleanliness assessment	10		
5.2 Reinheitsbestimmung	14	5.2 Cleanliness determination	14		
<b>6 Wege zu Akzeptanzkriterien</b>	15	<b>6 Methods for deriving acceptance criteria</b>	15		
6.1 Bewertung der potenziellen Verunreinigungen	17	6.1 Assessment of potential impurities	17		
6.2 Notwendigkeit von Akzeptanzkriterien	17	6.2 Necessity of acceptance criteria	17		
<b>Anhang A Übersicht</b>	19	<b>Annex A Overview</b>	19		
<b>Anhang B Ableitung einer Prüfstrategie</b>	20	<b>Annex B Derivation of a test strategy</b>	20		
B1 Verunreinigungen	20	B1 Impurities	20		
B2 Prüfzweck	20	B2 Test purpose	20		
B3 Prüfverfahren	21	B3 Test methods	21		
B4 Extraktion	33	B4 Extraction	33		
B5 Blindwert	38	B5 Blank value	38		
B6 Validierung von Prüfverfahren	39	B6 Validation of test methods	39		
<b>Anhang C Checkliste zur Reinheitsbewertung und -bestimmung</b>	47	<b>Annex C Checklist for cleanliness assessment and cleanliness determination</b>	47		
<b>Anhang D Fallbeispiele</b>	56	<b>Annex D Case examples</b>	56		
D1 Medizinprodukt zur Implantation im zentralen Herz-Kreislauf-System	56	D1 Medical device to be implanted in the central cardiovascular system	56		
D2 Endoskop	59	D2 Endoscope	59		
D3 Lanzetten	63	D3 Lancets	63		
D4 Zentraler Venenkatheter	66	D4 Central venous catheter	66		
D5 Dentalimplantat	70	D5 Dental implant	70		
D6 Abutment für Dentalimplantate	74	D6 Abutment for dental implants	74		
D7 Reflexhammer	78	D7 Reflex hammer	78		
Schrifttum	107	Bibliography	107		

Zu beziehen durch / Available at Beuth Verlag GmbH, 10772 Berlin - Alle Rechte vorbehalten / All rights reserved © Verein Deutscher Ingenieure e.V., Düsseldorf 2019

Vervielfältigung - auch für innerbetriebliche Zwecke - nicht gestattet / Reproduction - even for internal use - not permitted

VDI-Gesellschaft Bauen und Gebäudetechnik (GBG)  
Fachbereich Technische Gebäudeausrüstung

VDI-Handbuch Reinraumtechnik  
VDI-Handbuch Medizintechnik

# Kapitel 1:

## Anwendungsbereich

---

- allgemein anwendbare Handlungshilfe auf Basis des risikobasierten Ansatzes
  - zur Identifizierung von kritischen Verunreinigungen biologischer, chemischer oder partikulärer Natur
  - gegebenenfalls zur Festlegung von Akzeptanzkriterien (Reinheitsbewertung) und
  - zur Überprüfung (Reinheitsbestimmung) von Medizinprodukten im Herstellungsprozess
- Anwendbar auf für das breite Spektrum unterschiedlicher Medizinprodukte wie auch
  - Medizinprodukt selbst
  - Zwischenprodukte
  - Zulieferprodukte
- Nicht Gegenstand dieser Richtlinie sind:
  - die erstmalige Aufbereitung und die Wiederaufbereitung von Medizinprodukten beim Anwender
  - die Beurteilung der biologischen Verträglichkeit von Medizinprodukten (Biokompatibilität nach den Normen in der Reihe ISO 10993)

### Reinheit

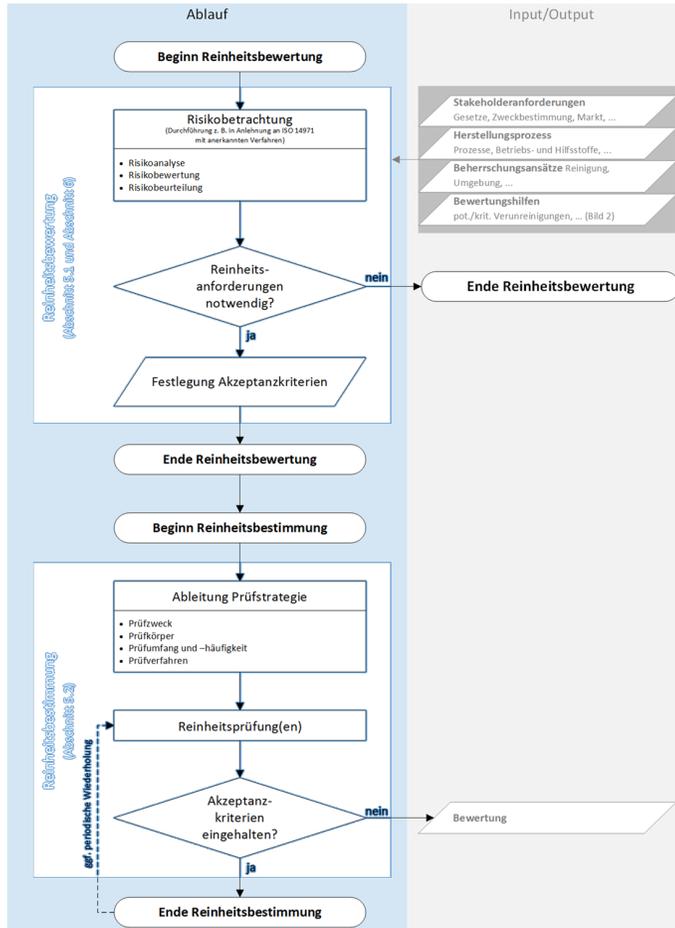
---

Zustand des Medizinprodukts, Zwischenprodukts oder Ausgangsmaterials hinsichtlich Verunreinigungen

Anmerkung: Reinheit meint in diesem Sinne die auf der Oberfläche befindlichen Verunreinigungen und ist abzugrenzen von den aus dem Material herauslösbaren Substanzen, die bei der Prüfung der Biokompatibilität nach den Normen der Reihe ISO 10993 mit betrachtet werden.

# Kapitel 5:

## Reinheitsbewertung und -bestimmung



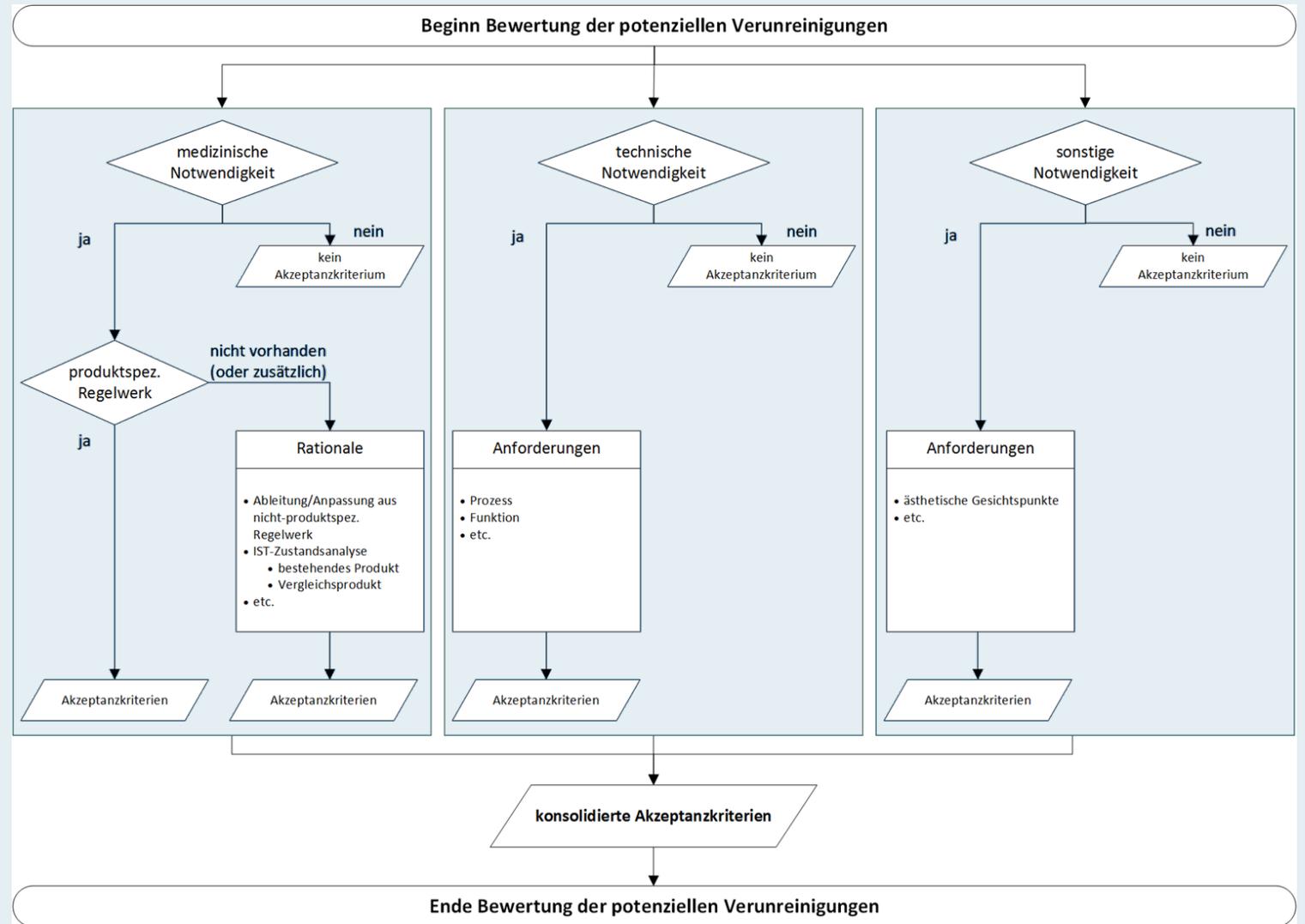
## Zentrales Element

### Ablaufplan zur Reinheitsbewertung und -bestimmung

## Begriffe

- 1. Akzeptanzkriterium:** quantifizierte und dokumentierte Reinheitsanforderung
- 2. Reinheitsbewertung:** Bewertung der Notwendigkeit von Reinheitsanforderungen und gegebenenfalls die Festlegung von Akzeptanzkriterien
- 3. Reinheitsbestimmung:** Prüfstrategie auf Basis eines festgelegten Akzeptanzkriteriums
- 4. Reinheitsanforderung:** Anforderung, dass kritische Verunreinigungen nur bis zu einer unkritischen Menge vorhanden sind

# Kapitel 6: Wege zu Akzeptanzkriterien



# Anhang A

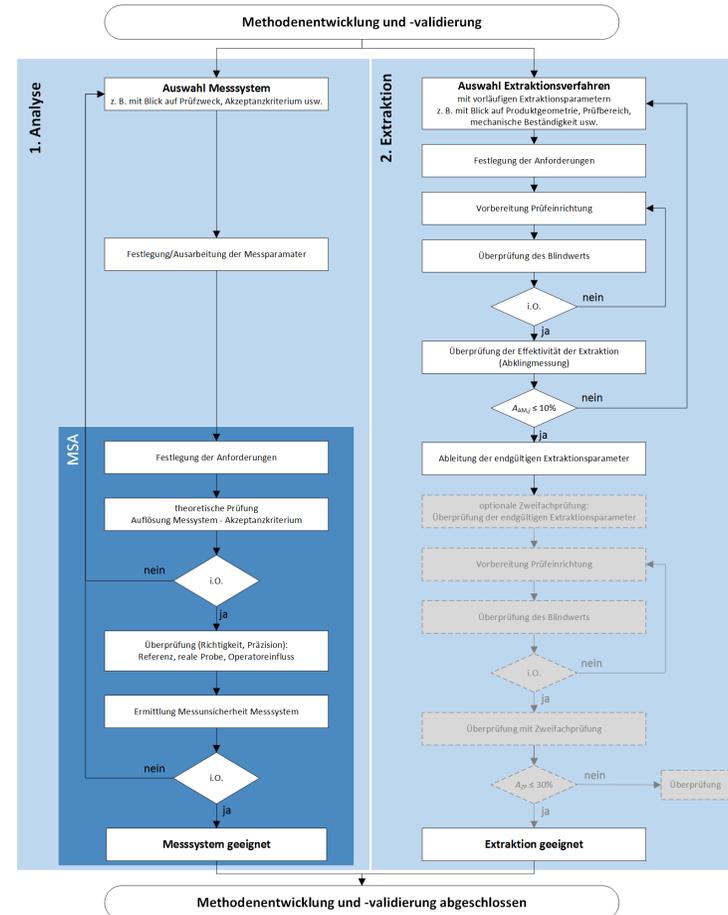
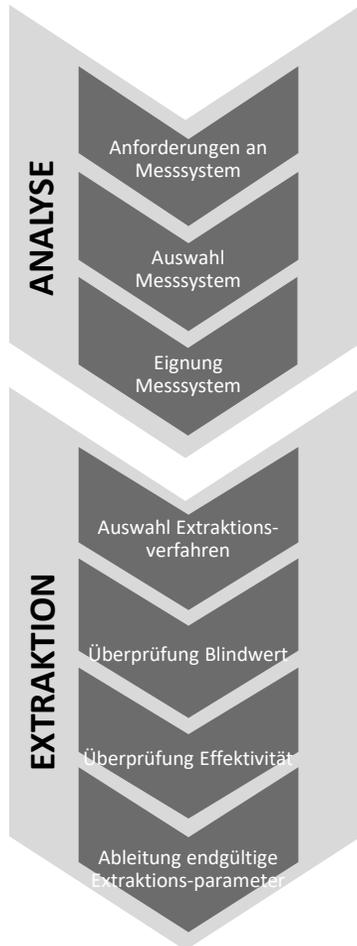
## Übersicht

---

- Anhang A Übersicht
- Anhang B Ableitung einer Prüfstrategie
  - B1 Verunreinigungen
  - B2 Prüfzweck
  - B3 Prüfverfahren
  - B4 Extraktion
  - B5 Blindwert
  - B6 Validierung von Prüfverfahren
- Anhang C Checkliste zur Reinheitsbewertung und -bestimmung
- Anhang D Fallbeispiele

# Anhang B: Prüfstrategie

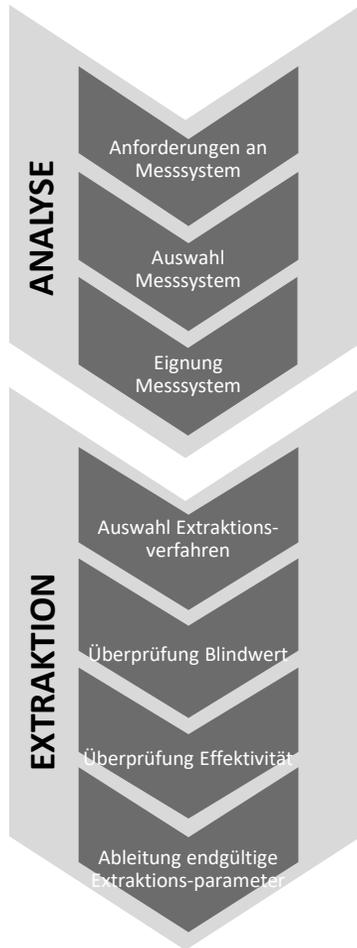
## B6 Validierung von Prüfverfahren, B6.3 Partikuläre Verunreinigungen



Ablauf zur  
Methodenentwicklung/-  
validierung zur  
Reinheitsbestimmung  
partikulärer  
Verunreinigungen

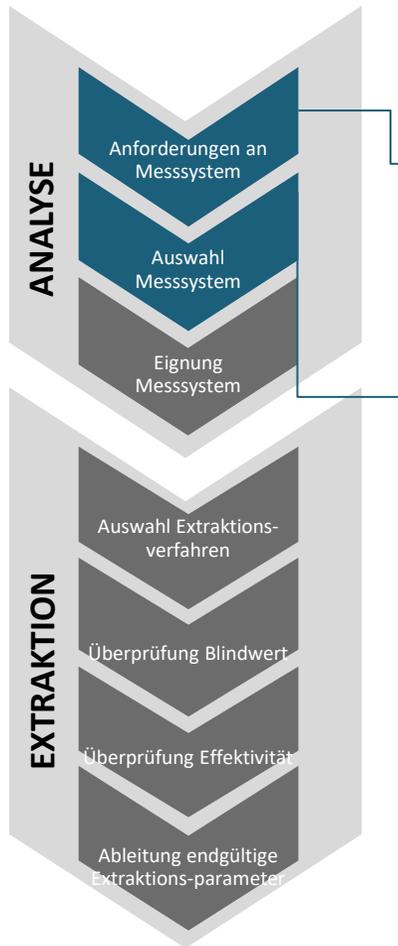
# Anhang B: Prüfstrategie, B6 Validierung von Prüfverfahren

## Anwendungsbeispiel: Methodenentwicklung und -validierung



# Anhang B: Prüfstrategie, B6 Validierung von Prüfverfahren

## Anwendungsbeispiel: Methodenentwicklung und -validierung



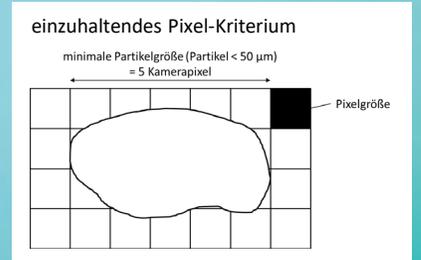
Anforderungen an Messsysteme

Zweck der Reinheitsprüfung: Reinigungsvalidierung

Akzeptanzkriterium:

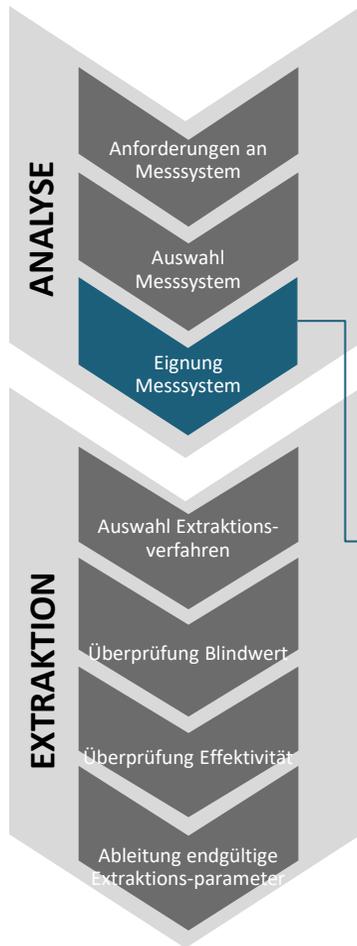
	2 $\leq x <$ 10 $\mu\text{m}$	10 $\leq x <$ 25 $\mu\text{m}$	25 $\leq x <$ 50 $\mu\text{m}$	50 $\leq x <$ 90 $\mu\text{m}$
Akzeptanzkriterium pro $\text{mm}^2$	100	10	1	1
Akzeptanzkriterium pro Produkt		6000	600	60

→ Aufgabenbestellung: Bestimmung von Partikeln ab einer Größe von 2  $\mu\text{m}$

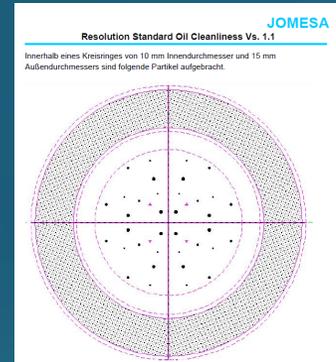


# Anhang B: Prüfstrategie, B6 Validierung von Prüfverfahren

## Anwendungsbeispiel: Methodenentwicklung und -validierung



Überprüfung des Systems mit Normal auf Erfüllung der Vorgaben des Herstellers



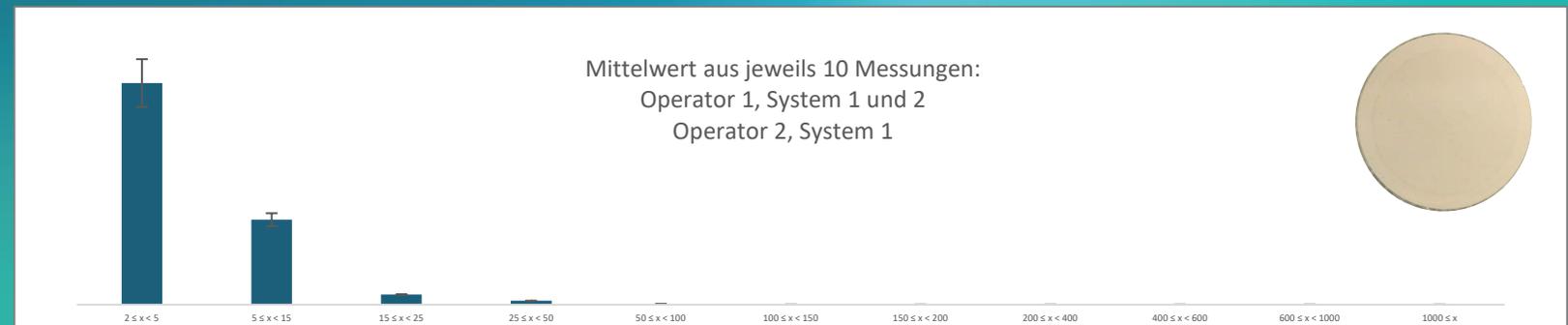
Partikel-größe	Soll-Partikel-anzahl	Abweichung
> 2 $\mu\text{m}$	10444	$\leq 1\%$
> 5 $\mu\text{m}$	8084	$\leq 1\%$



AUCH FÜR LAUFENDE  
MESSTÄGLICHE ÜBERPRÜFUNG

Eignung Messsystem

Messung Reale Probe: Betrachtung der Präzision mit einer Vorgabe einer maximalen Abweichung



# Anhang B: Prüfstrategie, B6 Validierung von Prüfverfahren

## Anwendungsbeispiel: Methodenentwicklung und -validierung



Überprüfung Blindwert

### Blindwertkriterium:

10%-Kriterium ausgehend von der Spezifikation

Beispiel:

Implantat XXX

für die Reinheitsprüfung zu verwendende Anzahl an Implantaten: 3 Stück

Oberfläche: 275,870 mm<sup>2</sup>



	2 ≤ x < 10 μm	10 ≤ x < 25 μm	25 ≤ x < 50 μm	50 ≤ x < 90 μm
Akzeptanzkriterium pro mm <sup>2</sup>	100	10	1	1
Akzeptanzkriterium pro Produkt		6000	600	60
Blindwertkriterium (PG: 1)	2758	275	27	6
Blindwertkriterium (PG: 3)	8274	825	81	18

### Messwert:

Probe	2 ≤ x < 10 μm	10 ≤ x < 25 μm	25 ≤ x < 50 μm	50 ≤ x < 90 μm	90 μm ≤ x
Blindwert	284	6	✓ 0	0	0

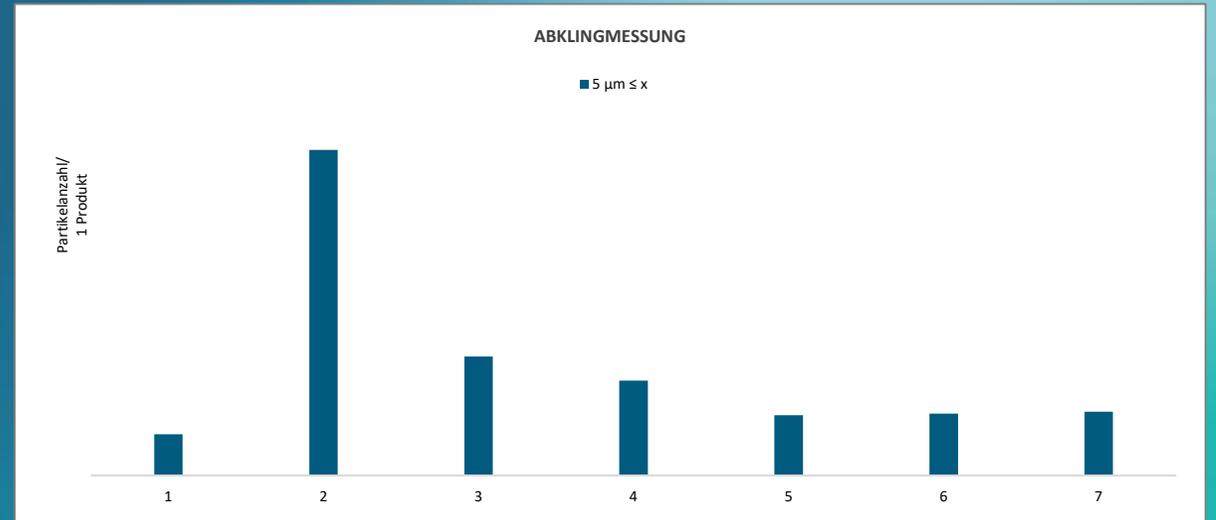
# Anhang B: Prüfstrategie, B6 Validierung von Prüfverfahren

## Anwendungsbeispiel: Methodenentwicklung und -validierung

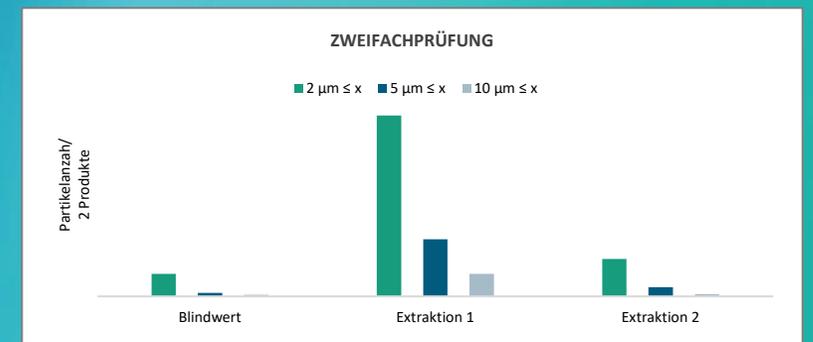


Überprüfung der Effektivität der Extraktion/  
Ableitung endgültige Extraktionsparameter

**Abklingmessung:**  
Abklingkriterium: 10%



Das Abklingkriterium wird bei Extraktion 4 erfüllt.  
→ Anpassung der Extraktionsdauer (3-fache Zeit)  
optional: Zweifachprüfung





04

—  
Industrieverbund Accept<sup>MED</sup>:  
Festlegung von Akzeptanzkriterien für Medizinprodukte

# Industrieverbund Accept<sup>MED</sup>

## Bewertungshilfen und identifizierter Konkretisierungsbedarf

	2014	2015 - 2016	2017 - 2019	2020 - 2022
<b>Ausgangssituation</b>	<p>Startpunkt <b>offener Dialog</b> mit Medizinprodukteherstellern:</p> <p>→ branchenspezifisches Regelwerk mit einheitlichen Methoden und Akzeptanzkriterien, v. a. zur Bewertung der partikulären sowie filmisch-chemischen Reinheit, fehlt</p>	<p><b>keine</b> normativen Vorgaben zu <b>Akzeptanzkriterien</b> und <b>Nachweisverfahren</b></p> <p>→ heterogener Umgang mit Akzeptanzkriterien</p> <p>→ teilweise kein sinnvoller Umgang mit Nachweisverfahren</p>	<p>Hilfestellungen zum Thema Reinheit vorhanden, aber <b>noch nicht in Standardisierung überführt</b> (Struktur, Akzeptanz)</p>	<p>risikobasierter Ansatz zur Ableitung von Akzeptanzkriterien als Basis, der aber noch zu <b>wenig Hilfestellung</b> gibt</p>
<b>Stand</b>	<p><u>partikuläre Verunreinigungen:</u></p> <p>Akzeptanzkriterien <span style="color:red">●</span> ○ ○</p> <p>Nachweisverfahren <span style="color:red">●</span> ○ ○</p> <p>Regelwerk/Norm <span style="color:red">●</span> ○ ○</p> <p><u>chemische Verunreinigungen:</u></p> <p>Akzeptanzkriterien <span style="color:red">●</span> ○ ○</p> <p>Nachweisverfahren <span style="color:red">●</span> ○ ○</p> <p>Regelwerk/Norm <span style="color:red">●</span> ○ ○</p>	<p><u>partikuläre Verunreinigungen:</u></p> <p>Akzeptanzkriterien ○ ● ○</p> <p>Nachweisverfahren ○ ● ○</p> <p>Regelwerk/Norm <span style="color:red">●</span> ○ ○</p> <p><u>chemische Verunreinigungen:</u></p> <p>Akzeptanzkriterien <span style="color:red">●</span> ● ○</p> <p>Nachweisverfahren ○ ● ○</p> <p>Regelwerk/Norm <span style="color:red">●</span> ○ ○</p>	<p><u>partikuläre Verunreinigungen:</u></p> <p>Akzeptanzkriterien ○ ● ○</p> <p>Nachweisverfahren ○ ○ ●</p> <p>Regelwerk/Norm ○ ○ ●</p> <p><u>chemische Verunreinigungen:</u></p> <p>Akzeptanzkriterien ○ ● ○</p> <p>Nachweisverfahren ○ ○ ●</p> <p>Regelwerk/Norm ○ ○ ●</p>	<p><u>partikuläre Verunreinigungen:</u></p> <p>Akzeptanzkriterien ○ ○ ●</p> <p>Nachweisverfahren ○ ○ ●</p> <p>Regelwerk/Norm ○ ● ○</p> <p><u>chemische Verunreinigungen:</u></p> <p>Akzeptanzkriterien ○ ● ●</p> <p>Nachweisverfahren ○ ○ ●</p> <p>Regelwerk/Norm ○ ● ○</p>

### Beherrschung in der Fertigung

- Reinhaltung
- Reinigung

### Freisetzung im Körper

- Kurzzeitig bei Anwendung
- Systemische Verfügbarkeit



### Laborprüfung

- Extraktive Methoden

### Von der Oberfläche lösbare Rückstände

- Ablösbare Partikel
- Lösliche chemische Rückstände



### Ableitung von Akzeptanzkriterien

- Partikel → z.B. USP 788
- Chemie → TTC



### Begriff Reinheit

Nicht nur der Aspekt, dass **Verunreinigungen auf der Oberfläche** aufliegen, sondern auch die **Ablösbarkeit der Verunreinigungen** hat sich als weiterer zentraler Aspekt herausgestellt, da damit der **systemischen Verfügbarkeit** von Verunreinigungen Rechnung getragen wird.

# Industrieverbund Accept<sup>MED</sup>

## Verständnis des Begriffs Reinheit

### Von der Oberfläche lösbare Rückstände

- Ablösbare Partikel
- Lösliche chemische Rückstände



VDI 2083 Blatt 21 als  
Ergänzung zu ISO 10993

- Beherrschungsansätze in der Fertigung:
  - Reinigung
  - Reinhaltung
- Kurzzeitige Ablösung bei der Anwendung am Patienten + systemische Verfügbarkeit
- Laborprüfung mit eluierenden Methoden

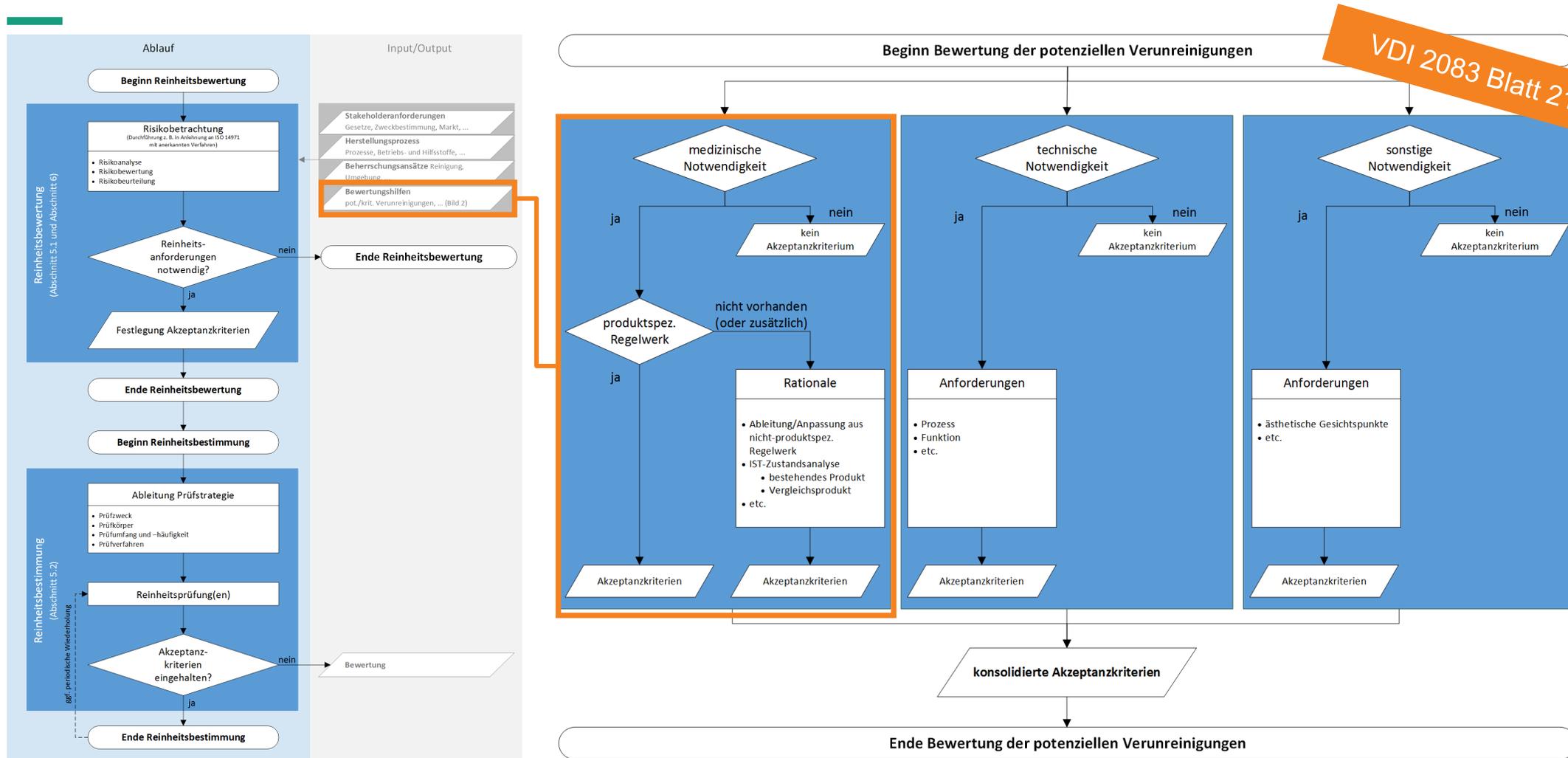
### Fest mit dem Material verbundenen Substanzen

- In der Oberfläche fest verankerte Partikel
- chemische Substanzen im Material



Weitere Methoden nach ISO  
10993

- Beherrschungsansätze in der Fertigung:
  - Oberflächenabtrag
- Keine Ablösung bei der Anwendung am Patienten + lokale Wirkung
- Laborprüfung: direkte bildgebende Verfahren
- Beherrschungsansätze in der Fertigung:
  - Materialmodifikation
- Langfristige Auslösung nach der Anwendung am Patienten
- Laborprüfung mit erschöpfender Extraktion



# Industrieverbund Accept<sup>MED</sup>

## Normenübersicht partikuläre Verunreinigungen

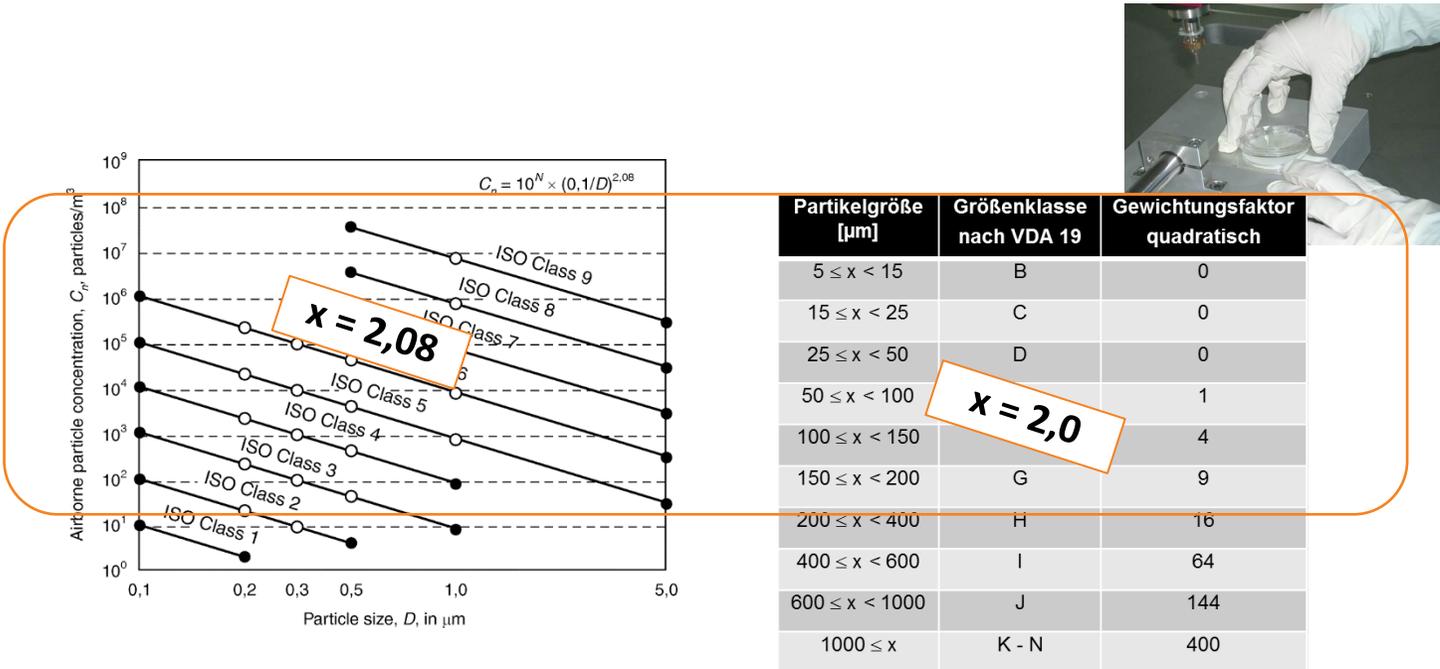
Abstufung von Akzeptanzkriterien zwischen unterschiedlichen Partikelgrößen  
 → Hinweis auf logarithmische Partikelgrößenverteilung

Norm	≥ 2 μm	≥ 5 μm	≥ 10 μm	≥ 25 μm	≥ 50 μm	≥ 100 μm
USP <788>			6000	600		
USP <789>			50 /ml	5 /ml	2 /ml	
BS EN 45502-1	1000/ml	100/ml				
DIN EN 45502-2-2 (VDE 0750-1 0-2) DIN EN 45502-2-3 (VDE 0750-1 0-3) BS EN 45502-2-1		100/ml		5/ml		

# Industrieverbund Accept<sup>MED</sup>

## Partikelgrößenverteilungen

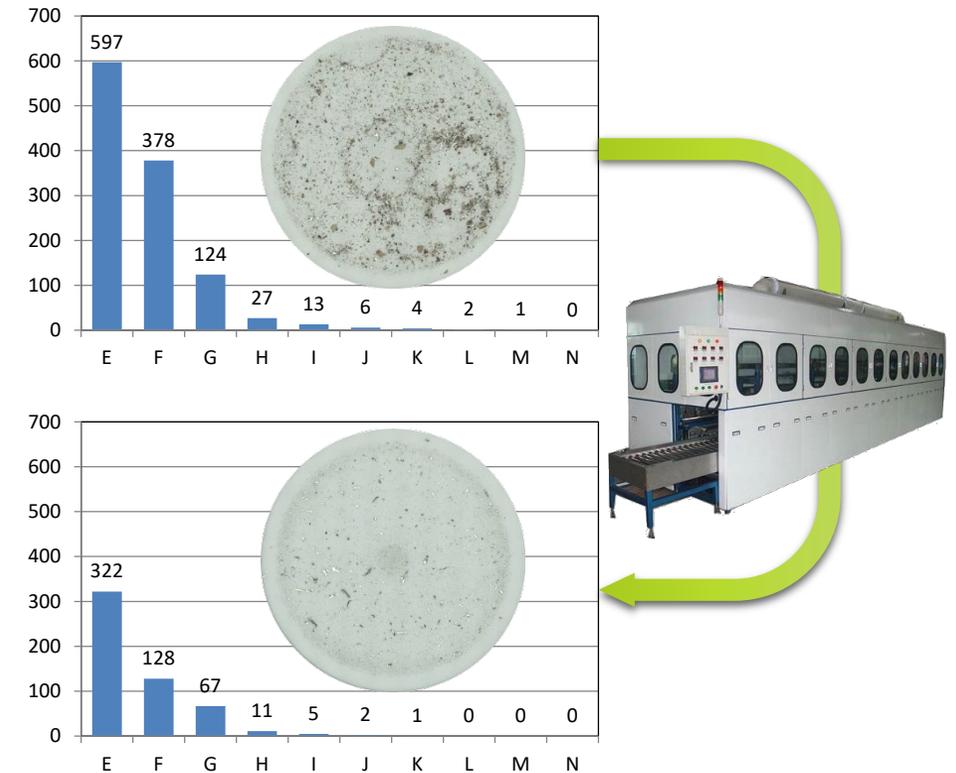
Solche logarithmischen Partikelverteilungen finden sich nicht nur auf gereinigten Bauteilen, sondern stets auch in Gasen, Flüssigkeiten und auf Oberflächen:

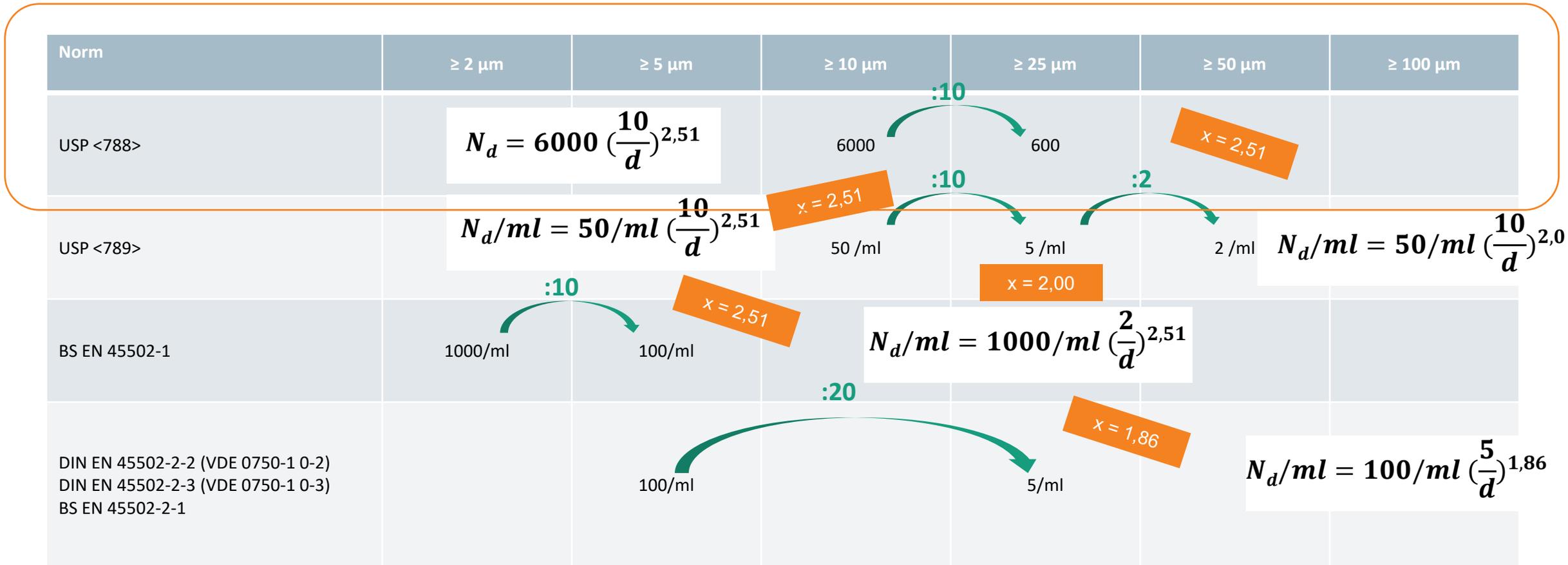


Luftreinheitsklasse nach ISO 14644-1 (Reinraumtechnik)

Partikelfallenauswertung nach VDA 19.2 (Automobilindustrie)

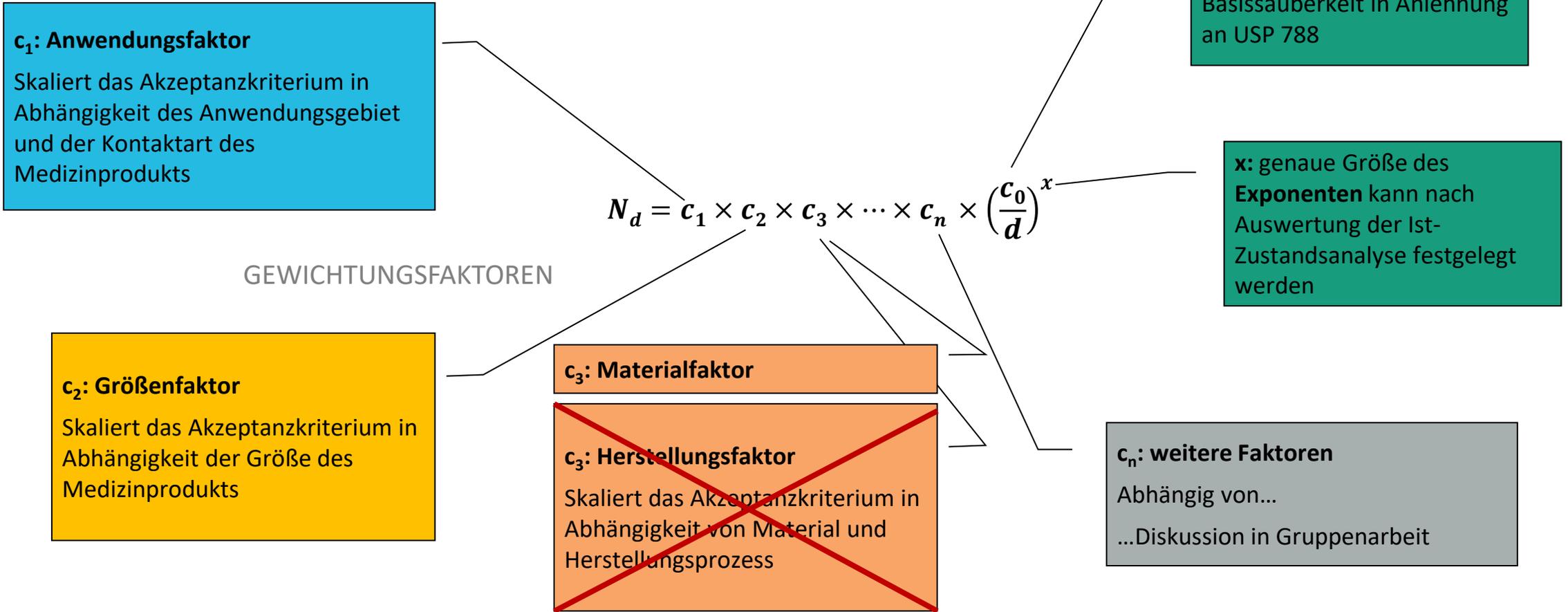
### Industrielle Reinigungstechnik





# Industrieverbund Accept<sup>MED</sup>

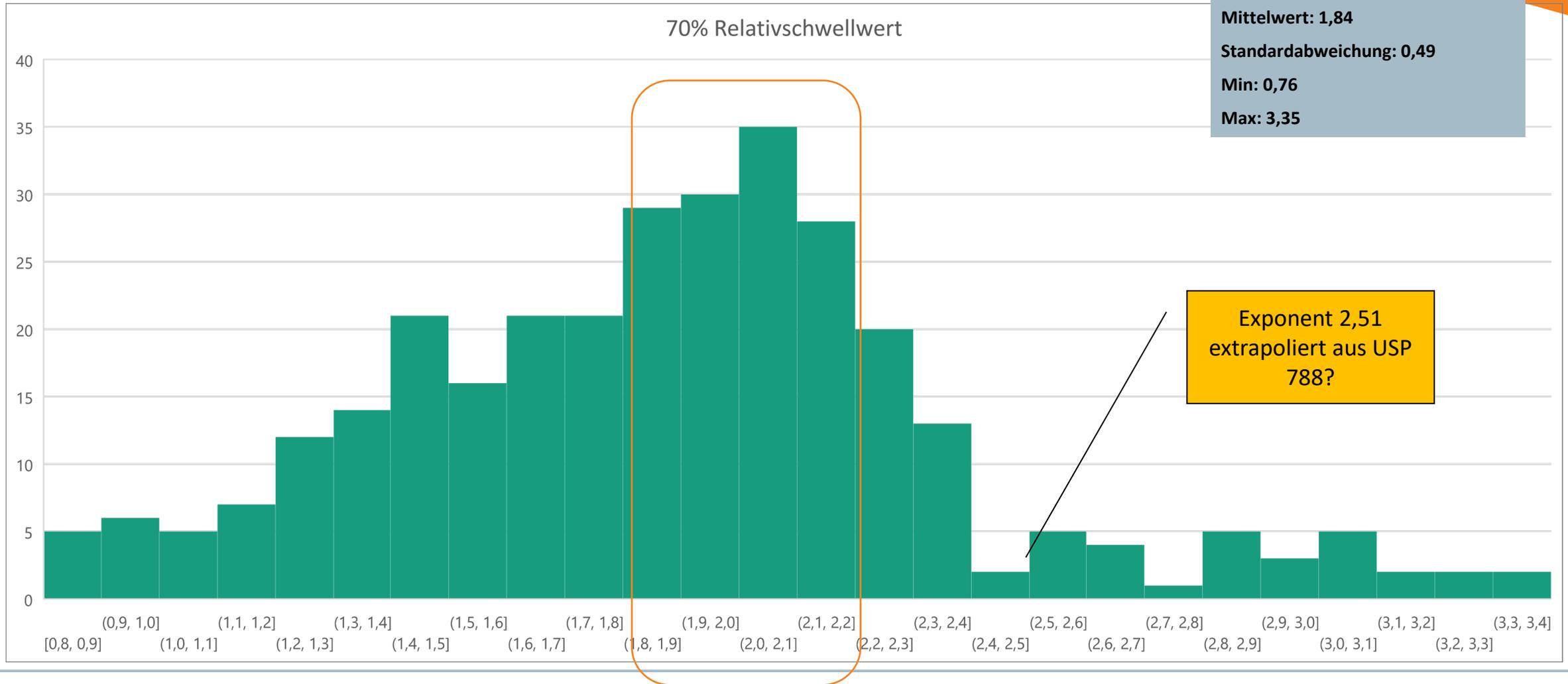
## Modell zur Ableitung von Akzeptanzkriterien

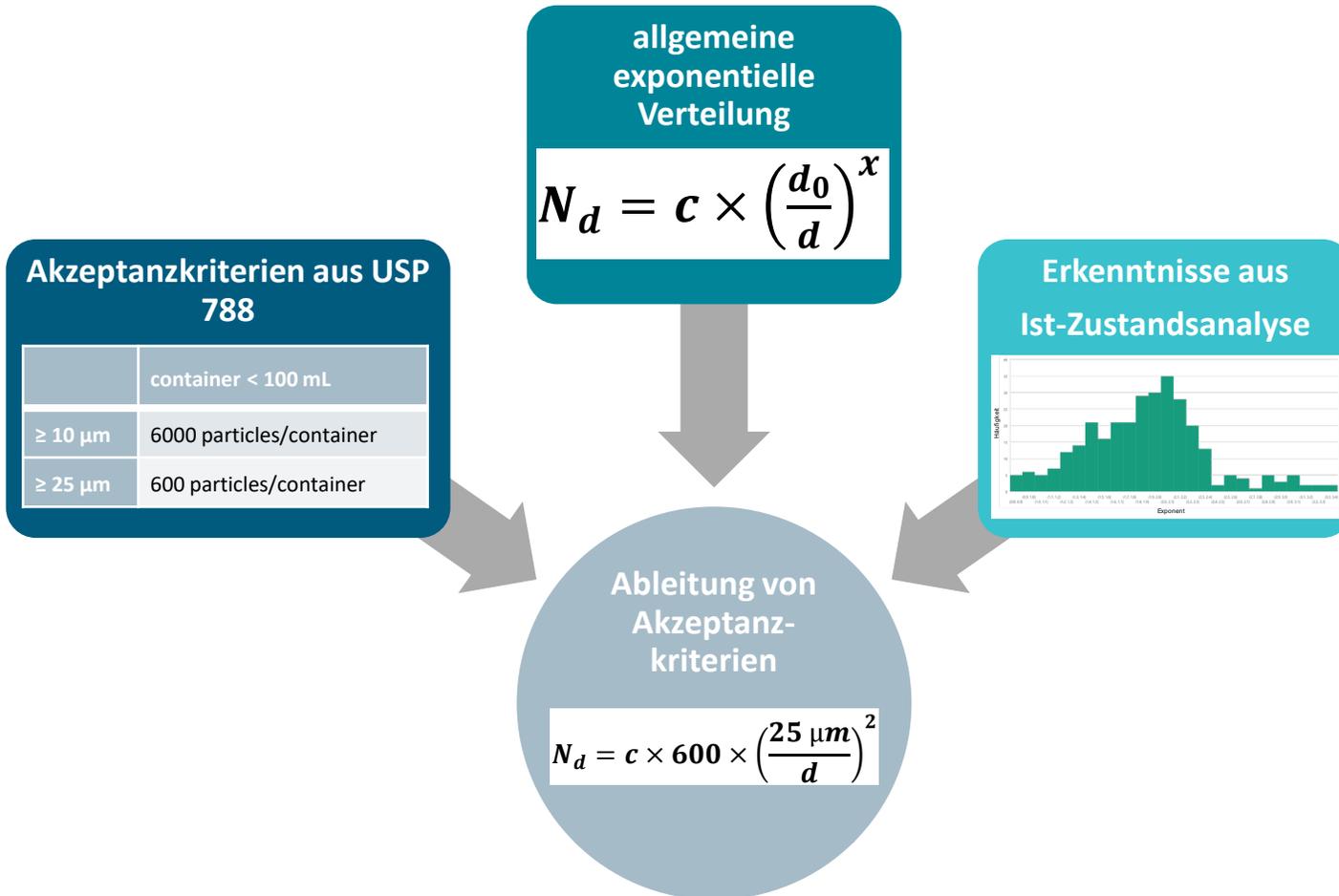


# Industrieverbund Accept<sup>MED</sup>

## Ist-Zustandsanalyse

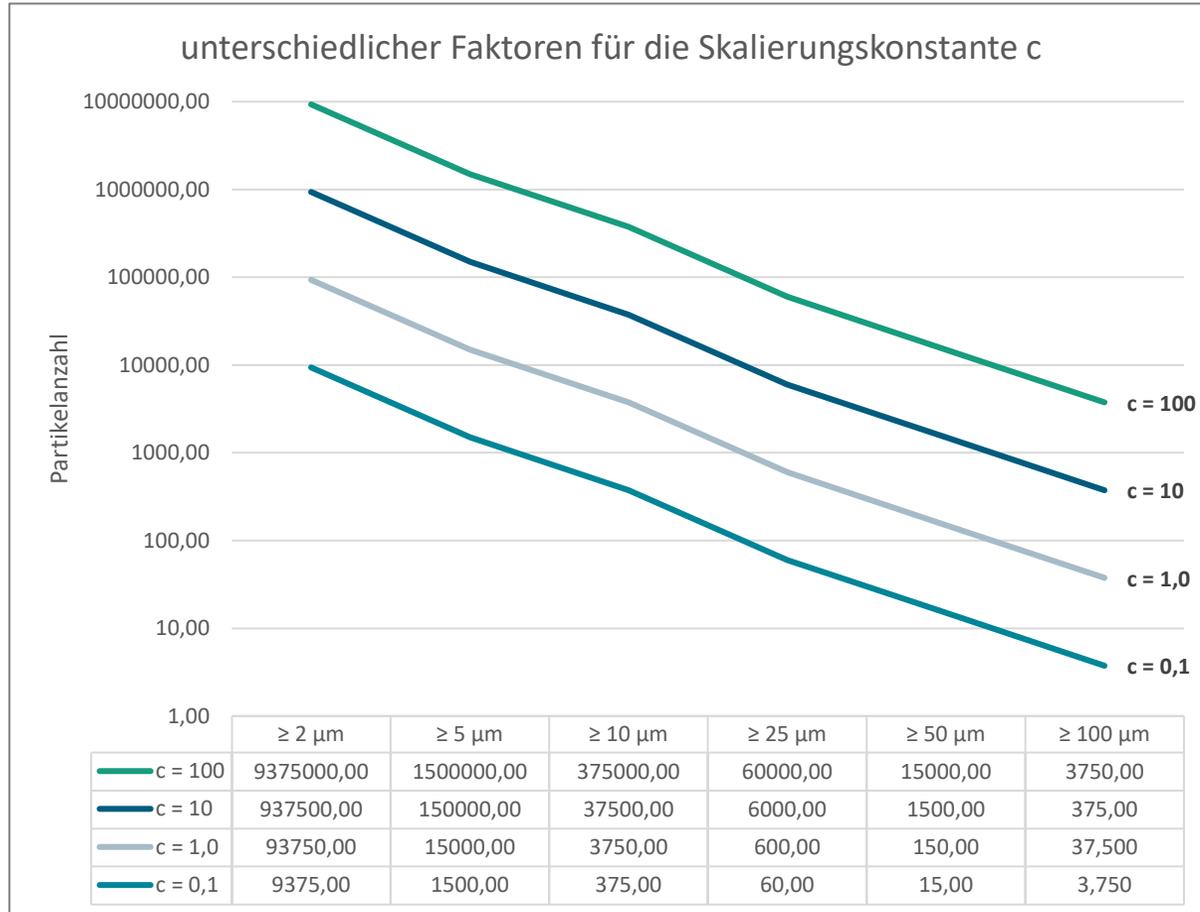
Exponenten aus Ist-Zustandsanalyse





$$N_d = c \times \left(\frac{d_0}{d}\right)^x \text{ bzw. } N_d = c \times 600 \times \left(\frac{25 \mu m}{d}\right)^2$$

- $N_d$  Partikelanzahl für den Partikeldurchmesser  $d$
- $c$  konstanter Faktor, mit dem eine Anpassung der Partikelwerte erfolgen kann (z. B. Anwendung)
- $d_0$  Referenzpartikelgröße
- $d$  Partikeldurchmesser in  $\mu m$
- $x$  Exponent der Verteilung



### Ansatz zur Ableitung von Akzeptanzkriterien für partikuläre Verunreinigungen

- Es können nachvollziehbar und schlüssig die aus den Pharmakopöen herangezogenen Akzeptanzkriterien über die Partikelgrößen der Pharmakopöen > 10 μm und > 25 μm extrapoliert werden und
- gleichzeitig wird der Tatsache, dass Medizinprodukte in der Ist-Zustandsanalyse meist auch Partikel > 100 μm aufweisen, realitätsnah Rechnung getragen.

$$N_d = c \times 600 \times \left( \frac{25 \mu m}{d} \right)^2$$

Beispielberechnung für Partikel  $\geq 5 \mu m$  und  $c = 0,1$ :

$$N_{5 \mu m} = 0,1 \times 600 \times \left( \frac{25 \mu m}{5 \mu m} \right)^2$$

	$\geq 2 \mu m$	$\geq 5 \mu m$	$\geq 10 \mu m$	$\geq 25 \mu m$	$\geq 50 \mu m$	$\geq 100 \mu m$
$c = 100$	9.375.000	1.500.000	375.000	60.000	15.000	3.750
$c = 10$	937.500	150.000	37.500	6.000	1.500	375
$c = 1$	93.750	1.5000	3.750	600	150	37,5
$c = 0,1$	9.375	1.500	375	60	15	3,75

$$\prod_{i=1}^n c_i = [0,01; 100]$$

c = 0,01

| c = 0,1

c = 1

c = 10 |

c = 100



### erhöhte Basisanforderung bzw. Budgetierung

- **höhere Kritikalität aufgrund**
  - des Anwendungsorts
  - des Patienten (Alter oder Gesundheitszustand)
  - der Anwendungshäufigkeit
  - von Partikeleigenschaften
- **Budgetierung von Akzeptanzkriterien**
  - mehrere Komponenten bzw. kombinierte Anwendung
  - Berücksichtigung einer Partikelgenerierung
  - Einhaltung von USP 788 Anforderungen für Flüssigkeiten

### „Basisanforderung“ abgeleitet aus USP 788 (systemischen Verfügbarkeit von Partikeln im Blutkreislaufsystem)

- Anwendungen im Blutkreislaufsystem ohne Hinweise auf eine höhere Kritikalität

### reduzierte Basisanforderung

- **geringere Kritikalität aufgrund**
  - einer geringeren systemischen Verfügbarkeit
  - einer geringeren Wahrscheinlichkeit einer Übertragung (indirekter Kontakt)
- Risiko-Nutzen-Abwägung
- relevante Oberfläche kleiner als geprüfte Fläche
- Festlegung eines Akzeptanzkriteriums für eine Verpackung
- Ergebnisse für etablierte Vergleichsprodukte (technische Machbarkeit)

### Fallbeispiele:

- Die nachfolgenden Fallbeispiele sollen die Ableitung von Akzeptanzkriterien mit Hilfe des Partikelmodells erläutern.
- Die Angaben in der Beschreibung des Fallbeispiels sollten als Beispiele, nicht als reale Werte begriffen werden. Sie sollen nur der Illustration des Umgangs mit der Checkliste dienen.
- Die in einzelnen Aspekten getroffene Auswahl erhebt **keinen Anspruch auf Richtigkeit und Vollständigkeit**.



Für ein Skalpell soll ein Akzeptanzkriterium für Partikel ab 10 µm abgeleitet werden. Das Akzeptanzkriterium soll sich auf das gesamte Skalpell beziehen, wobei die Fläche des Produkts, die mit dem Körper in Kontakt kommt nur ¼ des Produkts beträgt.

Anwendung des Partikelmodells mit Hilfe der Checkliste zur Ableitung von Akzeptanzkriterien



### Fallbeispiel: Skalpell

1.	Beurteilung der systemischen Verfügbarkeit von Partikeln	Faktor	festgelegter Faktor
1.1	Wird das Produkt im Blutkreislaufsystem eingesetzt?	1	1
1.2	Kann bei der Anwendung von einer geringeren Mobilisierbarkeit von Partikeln (geringere systemische Verfügbarkeit von Partikeln) ohne Vorliegen einer höheren Kritikalität ausgegangen werden?	10	
1.3	Wird bei der Anwendung von einer höheren Kritikalität ausgegangen, da z. B. kein effektiver Abtransport von Partikeln in einem sensibleren Anwendungsbereich gegeben ist?	0,1	
2.	Beurteilung der Übertragungswahrscheinlichkeit	Faktor	festgelegter Faktor
2.1	Besteht eine geringere Wahrscheinlichkeit einer Partikelübertragung (z. B. da kein direkter Kontakt zum Blutgefäßsystem besteht) <sup>1</sup> ?	>1	10
2.2	Hat nur ein Teil des zu betrachtenden Produkts Kontakt zum Körper, es soll aber ein Akzeptanzkriterium für das gesamte Produkt abgeleitet werden?	Gesamtfläche/ relevante Fläche <sup>2</sup>	4
<b>Produkt aller Faktoren</b>			<b>40</b>

in Kontakt mit Blutkreislaufsystem

„extravasaler Blutungsschutz“



Anwendung des Partikelmodells mit Hilfe der Checkliste zur Ableitung von Akzeptanzkriterien

<sup>1</sup> Hier sind z. B. Hilfsmittel wie Führungsdrähte gemeint, die zum Teil nur indirekt über Flüssigkeit mit dem Blutkreislaufsystem in Kontakt kommen.

<sup>2</sup> Fläche des Medizinprodukts mit Körperkontakt

### Fallbeispiel: Skalpell

3.	Weitere zur Beurteilung der Kritikalität zu berücksichtigende Faktoren	Faktor	festgelegter Faktor
3.1	Kann davon ausgegangen werden, dass keine höhere Kritikalität durch Alter oder Gesundheitszustand des Patienten berücksichtigt werden muss?	1	
3.2	Muss bei den Patienten, für die das Produkt eingesetzt werden soll, von einer höheren Kritikalität aufgrund des Gesundheitszustands oder des Alters ausgegangen werden?	< 1	-
4.	Berücksichtigung einer Budgetierung	Faktor	festgelegter Faktor
4.1	Muss bei dem Produkt eine Anwendungshäufigkeit bzw. kombinierte Anwendung mit anderen Produkten berücksichtigt werden?	<1	-
4.2	Muss bei der Anwendung eine zusätzliche Partikellast durch Generierung von Partikeln berücksichtigt werden <sup>1</sup> ?	<1	-
4.3	Wird das Medizinprodukt in Verbindung mit einem Pharmaprodukt, für das die Anforderungen aus USP 788 gelten, verwendet und soll der Pharmahersteller bei der Einhaltung der Akzeptanzkriterien unterstützt werden (vernachlässigbarer Einfluss des Medizinprodukts auf den Reinheitszustand bei der Verabreichung des Pharmaprodukts)?	0,1	-
<b>Produkt aller Faktoren</b>			-



Anwendung des Partikelmodells mit Hilfe der Checkliste zur Ableitung von Akzeptanzkriterien

<sup>1</sup> Hier sind z. B. Katheter gemeint, mit Hilfe derer Medizinprodukte in den Körper eingebracht werden (Partikelgenerierung Medizinprodukt – Medizinprodukt nicht Medizinprodukt – Körper), und für eine Betrachtung bei der Anwendung generierter Partikel gefordert wird. Eine Anwendung auf Implantate, die in den Knochen etc. eingebracht werden, ist nicht sinnvoll.

# Industrieverbund Accept<sup>MED</sup>

## Anwendung des Partikelmodells

### Fallbeispiel: Skalpell

#### AKZEPTANZKRITERIUM FÜR DAS PRODUKT

Zusammenfassung der abgeleiteten Faktoren (gegebenenfalls Produkt der Faktoren)	Faktor
1. Beurteilung der systemischen Verfügbarkeit von Partikeln	1
2. Beurteilung der Übertragungswahrscheinlichkeit von Partikeln	40
3. Weitere zur Beurteilung der Kritikalität zu berücksichtigende Faktoren	-
4. Berücksichtigung einer Budgetierung	-
5. Gegebenenfalls nachgelagert zu berücksichtigende Faktoren	-
<b>PRODUKT ALLER FAKTOREN</b>	<b>40</b>
<b>LIEGT DER WERT FÜR C IM BEREICH ZWISCHEN 0,1 UND 100?</b>	
<b>JA: WERT ÜBERNEHMEN</b>	<b>40</b>
<b>NEIN: AUFRUNDEN AUF 0,1 BZW. ABRUNDEN AUF 100</b>	



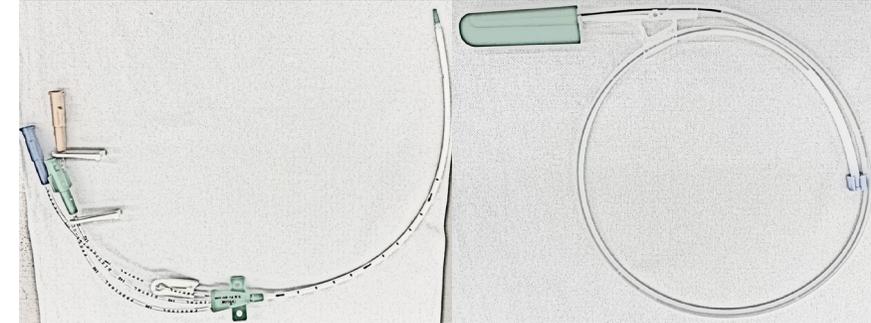
$$N_{10 \mu m} = 40 \times 600 \times \left(\frac{25 \mu m}{10 \mu m}\right)^2 \text{ etc.}$$

	≥ 2 μm	≥ 5 μm	≥ 10 μm	≥ 25 μm	≥ 50 μm	≥ 100 μm
c = 40	-	-	150.000	24.000	6.000	1.500

### Fallbeispiel: zentralvenöser Katheter mit Führungsdraht

Für einen zentralvenösen Katheter soll ein Akzeptanzkriterium für die Komponente Katheter sowie den Führungsdraht für Partikel ab 5 µm abgeleitet werden. Der Führungsdraht wird zum Einführen des Katheters verwendet und hat keinen direkten Kontakt zum Körper.

Anwendung des Partikelmodells mit Hilfe der Checkliste zur Ableitung von Akzeptanzkriterien



### Fallbeispiel: zentralvenöser Katheter mit Führungsdraht

1.	Beurteilung der systemischen Verfügbarkeit von Partikeln	Faktor	festgelegter Faktor
1.1	Wird das Produkt im Blutkreislaufsystem eingesetzt?	1	1
1.2	Kann bei der Anwendung von einer geringeren Mobilisierbarkeit von Partikeln (geringere systemische Verfügbarkeit von Partikeln) ohne Vorliegen einer höheren Kritikalität ausgegangen werden?	10	
1.3	Wird bei der Anwendung von einer höheren Kritikalität ausgegangen, da z. B. kein effektiver Abtransport von Partikeln in einem sensibleren Anwendungsbereich gegeben ist?	0,1	
<b>2. Beurteilung der Übertragungswahrscheinlichkeit</b>			<b>festgelegter Faktor</b>
2.1	Besteht eine geringere Wahrscheinlichkeit einer Partikelübertragung (z. B. da kein direkter Kontakt zum Blutgefäßsystem besteht) <sup>1</sup> ?	>1	10
2.2	Hat nur ein Teil des zu betrachtenden Produkts Kontakt zum Körper, es soll aber ein Akzeptanzkriterium für das gesamte Produkt abgeleitet werden?	Gesamtfläche/ relevante Fläche <sup>2</sup>	
<b>Produkt aller Faktoren</b>			<b>10</b>

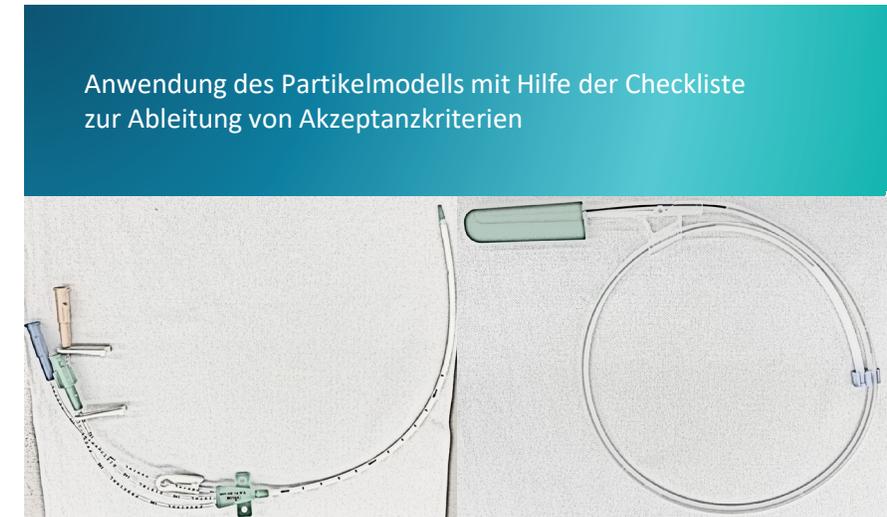
<sup>1</sup> Hier sind z. B. Hilfsmittel wie Führungsdrähte gemeint, die zum Teil nur indirekt über Flüssigkeit mit dem Blutkreislaufsystem in Kontakt kommen.

<sup>2</sup> Fläche des Medizinprodukts mit Körperkontakt



### Fallbeispiel: zentralvenöser Katheter mit Führungsdraht

3.	Weitere zur Beurteilung der Kritikalität zu berücksichtigende Faktoren	Faktor	festgelegter Faktor
3.1	Kann davon ausgegangen werden, dass keine höhere Kritikalität durch Alter oder Gesundheitszustand des Patienten berücksichtigt werden muss?	1	
3.2	Muss bei den Patienten, für die das Produkt eingesetzt werden soll, von einer höheren Kritikalität aufgrund des Gesundheitszustands oder des Alters ausgegangen werden?	< 1	-
4.	Berücksichtigung einer Budgetierung	Faktor	festgelegter Faktor
4.1	Muss bei dem Produkt eine Anwendungshäufigkeit bzw. kombinierte Anwendung mit anderen Produkten berücksichtigt werden?	<1	0,5
4.2	Muss bei der Anwendung eine zusätzliche Partikellast durch Generierung von Partikeln berücksichtigt werden <sup>1</sup> ?	<1	-
4.3	Wird das Medizinprodukt in Verbindung mit einem Pharmaprodukt, für das die Anforderungen aus USP 788 gelten, verwendet und soll der Pharmahersteller bei der Einhaltung der Akzeptanzkriterien unterstützt werden (vernachlässigbarer Einfluss des Medizinprodukts auf den Reinheitszustand bei der Verabreichung des Pharmaprodukts)?	0,1	-
<b>Produkt aller Faktoren</b>			<b>0,5</b>



<sup>1</sup> Hier sind z. B. Katheter gemeint, mit Hilfe derer Medizinprodukte in den Körper eingebracht werden (Partikelgenerierung Medizinprodukt – Medizinprodukt nicht Medizinprodukt – Körper), und für eine Betrachtung bei der Anwendung generierter Partikel gefordert wird. Eine Anwendung auf Implantate, die in den Knochen etc. eingebracht werden, ist nicht sinnvoll.

# Industrieverbund Accept<sup>MED</sup>

## Anwendung des Partikelmodells

### Fallbeispiel: zentralvenöser Katheter mit Führungsdraht

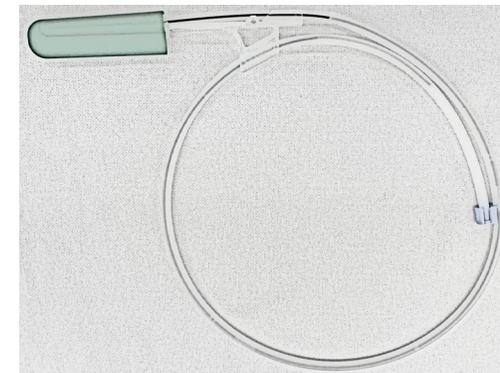
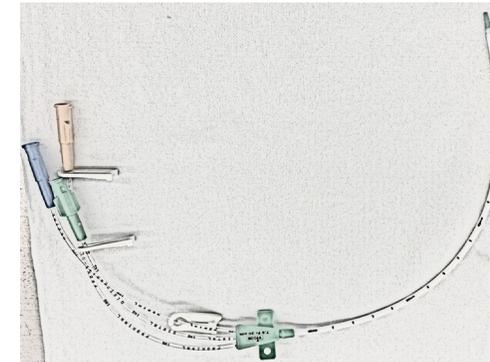
#### KATHETER

Zusammenfassung der abgeleiteten Faktoren	Faktor
1. Beurteilung der systemischen Verfügbarkeit von Partikeln	1
2. Beurteilung der Übertragungswahrscheinlichkeit von Partikeln	-
3. Weitere zur Beurteilung der Kritikalität zu berücksichtigende Faktoren	-
4. Berücksichtigung einer Budgetierung	0,5
5. Gegebenenfalls nachgelagert zu berücksichtigende Faktoren	-
<b>PRODUKT ALLER FAKTOREN</b>	<b>0,5</b>
<b>LIEGT DER WERT FÜR C IM BEREICH ZWISCHEN 0,1 UND 100?</b>	
<b>JA: WERT ÜBERNEHMEN</b>	<b>0,5</b>
<b>NEIN: AUFRUNDEN AUF 0,1 BZW. ABRUNDEN AUF 100</b>	

#### FÜHRUNGSDRAHT

Zusammenfassung der abgeleiteten Faktoren	Faktor
1. Beurteilung der systemischen Verfügbarkeit von Partikeln	1
2. Beurteilung der Übertragungswahrscheinlichkeit von Partikeln	10
3. Weitere zur Beurteilung der Kritikalität zu berücksichtigende Faktoren	-
4. Berücksichtigung einer Budgetierung	0,5
5. Gegebenenfalls nachgelagert zu berücksichtigende Faktoren	-
<b>PRODUKT ALLER FAKTOREN</b>	<b>5</b>
<b>LIEGT DER WERT FÜR C IM BEREICH ZWISCHEN 0,1 UND 100?</b>	
<b>JA: WERT ÜBERNEHMEN</b>	<b>5</b>
<b>NEIN: AUFRUNDEN AUF 0,1 BZW. ABRUNDEN AUF 100</b>	

Anwendung des Partikelmodells mit Hilfe der Checkliste zur Ableitung von Akzeptanzkriterien



# Industrieverbund Accept<sup>MED</sup>

## Anwendung des Partikelmodells

Anwendung des Partikelmodells mit Hilfe der Checkliste zur Ableitung von Akzeptanzkriterien

### Fallbeispiel: zentralvenöser Katheter mit Führungsdraht

#### KATHETER

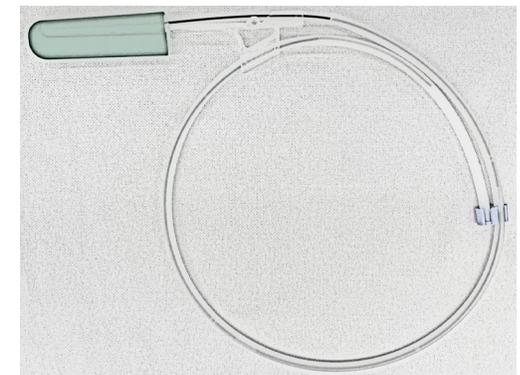
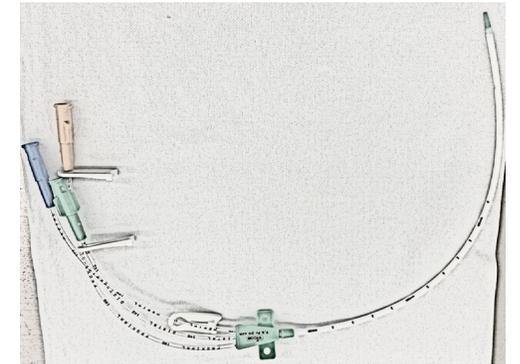
$$N_{5\ \mu m} = 0,5 \times 600 \times \left(\frac{25\ \mu m}{5\ \mu m}\right)^2 \text{ etc.}$$

	$\geq 2\ \mu m$	$\geq 5\ \mu m$	$\geq 10\ \mu m$	$\geq 25\ \mu m$	$\geq 50\ \mu m$	$\geq 100\ \mu m$
c = 0,5	-	7.500	1.875	300	75	18,75

#### FÜHRUNGSDRAHT

$$N_{5\ \mu m} = 5 \times 600 \times \left(\frac{25\ \mu m}{5\ \mu m}\right)^2 \text{ etc.}$$

	$\geq 2\ \mu m$	$\geq 5\ \mu m$	$\geq 10\ \mu m$	$\geq 25\ \mu m$	$\geq 50\ \mu m$	$\geq 100\ \mu m$
c = 5	-	75.000	18.750	3.000	750	187,5



# Industrieverbund Accept<sup>MED</sup>

## Ist-Zustandsanalyse Partikel

Produktcluster	c = 0,1	c = 1	c = 10	c = 100
Endoskop & Zubehör	<input type="radio"/> 0%	<input checked="" type="radio"/> 100%	<input type="radio"/> 0%	<input type="radio"/> 0%
Dentalimplantate	<input checked="" type="radio"/> 75%	<input checked="" type="radio"/> 25%	<input type="radio"/> 0%	<input type="radio"/> 0%
Abutment	<input checked="" type="radio"/> 100%	<input type="radio"/> 0%	<input type="radio"/> 0%	<input type="radio"/> 0%
orthopädische Implantate	<input type="radio"/> 0%	<input checked="" type="radio"/> 40%	<input checked="" type="radio"/> 60%	<input type="radio"/> 0%
Stent	<input checked="" type="radio"/> 20%	<input checked="" type="radio"/> 60%	<input checked="" type="radio"/> 20%	<input type="radio"/> 0%
Führungsdraht	<input type="radio"/> 0%	<input checked="" type="radio"/> 33%	<input checked="" type="radio"/> 67%	<input type="radio"/> 0%
Schere (steril)	<input type="radio"/> 0%	<input checked="" type="radio"/> 67%	<input checked="" type="radio"/> 33%	<input type="radio"/> 0%
Schere (nicht steril)	<input type="radio"/> 0%	<input checked="" type="radio"/> 60%	<input checked="" type="radio"/> 40%	<input type="radio"/> 0%
Pinzette (steril)	<input type="radio"/> 0%	<input checked="" type="radio"/> 20%	<input checked="" type="radio"/> 80%	<input type="radio"/> 0%
Pinzette (nicht steril)	<input type="radio"/> 0%	<input type="radio"/> 0%	<input checked="" type="radio"/> 100%	<input type="radio"/> 0%
Nadelhalter (nicht steril)	<input type="radio"/> 0%	<input checked="" type="radio"/> 50%	<input checked="" type="radio"/> 25%	<input checked="" type="radio"/> 25%
Kanüle	<input checked="" type="radio"/> 100%	<input type="radio"/> 0%	<input type="radio"/> 0%	<input type="radio"/> 0%
Skalpell	<input type="radio"/> 0%	<input checked="" type="radio"/> 50%	<input checked="" type="radio"/> 50%	<input type="radio"/> 0%
Einführbesteck	<input type="radio"/> 0%	<input checked="" type="radio"/> 25%	<input checked="" type="radio"/> 75%	<input type="radio"/> 0%
Reservoir	<input checked="" type="radio"/> 33%	<input checked="" type="radio"/> 67%	<input type="radio"/> 0%	<input type="radio"/> 0%
Katheter	<input type="radio"/> 0%	<input checked="" type="radio"/> 83%	<input checked="" type="radio"/> 17%	<input type="radio"/> 0%
Schlauchsysteme	<input checked="" type="radio"/> 50%	<input checked="" type="radio"/> 50%	<input type="radio"/> 0%	<input type="radio"/> 0%
OP-Handschuhe	<input type="radio"/> 0%	<input type="radio"/> 0%	<input checked="" type="radio"/> 33%	<input checked="" type="radio"/> 67%

# Industrieverbund Accept<sup>MED</sup>

## Verständnis des Begriffs Reinheit

### Von der Oberfläche lösbare Rückstände

- Ablösbare Partikel
- Lösliche chemische Rückstände



VDI 2083 Blatt 21 als  
Ergänzung zu ISO 10993

- Beherrschungsansätze in der Fertigung:
  - Reinigung
  - Reinhaltung
- Kurzzeitige Ablösung bei der Anwendung am Patienten + systemische Verfügbarkeit
- Laborprüfung mit eluierenden Methoden

### Fest mit dem Material verbundenen Substanzen

- In der Oberfläche fest verankerte Partikel
- chemische Substanzen im Material



Weitere Methoden nach ISO  
10993

- Beherrschungsansätze in der Fertigung:
  - Oberflächenabtrag
- Keine Ablösung bei der Anwendung am Patienten + lokale Wirkung
- Laborprüfung: direkte bildgebende Verfahren
- Beherrschungsansätze in der Fertigung:
  - Materialmodifikation
- Langfristige Auslösung nach der Anwendung am Patienten
- Laborprüfung mit erschöpfender Extraktion

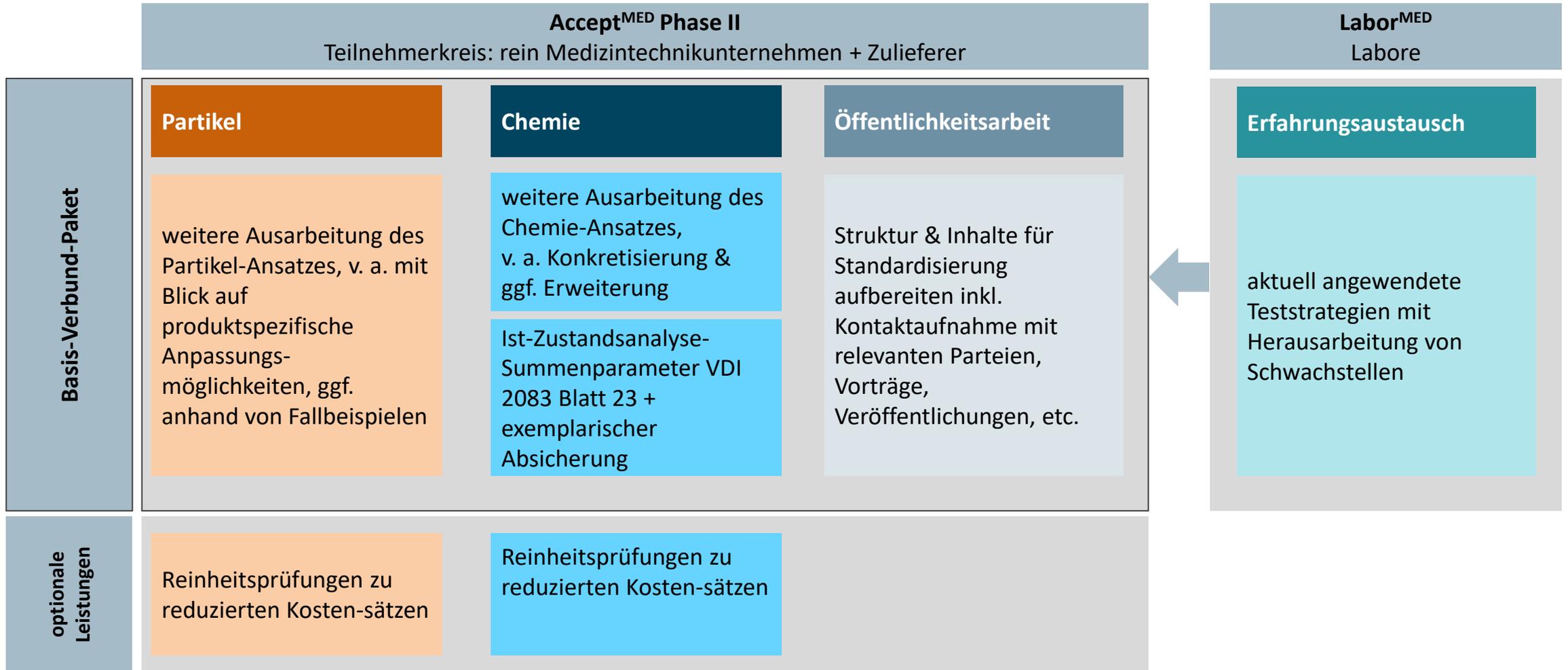
# Industrieverbund Accept<sup>MED</sup>

## Standardisierungsfähige Ansätze

	2014	2015 - 2016	2017 - 2019	2020 - 2022	2022 - 2024
<b>Ausgangssituation</b>	<p>Startpunkt <b>offener Dialog</b> mit Medizinprodukteherstellern:</p> <p>→ branchenspezifisches Regelwerk mit einheitlichen Methoden und Akzeptanzkriterien, v. a. zur Bewertung der partikulären sowie filmisch-chemischen Reinheit, fehlt</p>	<p><b>keine</b> normativen Vorgaben zu <b>Akzeptanzkriterien</b> und <b>Nachweisverfahren</b></p> <p>→ heterogener Umgang mit Akzeptanzkriterien</p> <p>→ teilweise kein sinnvoller Umgang mit Nachweisverfahren</p>	<p>Hilfestellungen zum Thema Reinheit vorhanden, aber <b>noch nicht in Standardisierung überführt</b> (Struktur, Akzeptanz)</p>	<p>risikobasierter Ansatz zur Ableitung von Akzeptanzkriterien als Basis, der aber noch zu <b>wenig Hilfestellung</b> gibt</p>	<p>Hilfestellungen zur konkreten Ableitung von Akzeptanzkriterien, aber <b>noch nicht in Standardisierung überführt</b> (Struktur, Akzeptanz)</p>
<b>Stand</b>	<p><u>partikuläre Verunreinigungen:</u></p> <p>Akzeptanzkriterien <span style="color:red">●</span> ○ ○</p> <p>Nachweisverfahren <span style="color:red">●</span> ○ ○</p> <p>Regelwerk/Norm <span style="color:red">●</span> ○ ○</p> <p><u>chemische Verunreinigungen:</u></p> <p>Akzeptanzkriterien <span style="color:red">●</span> ○ ○</p> <p>Nachweisverfahren <span style="color:red">●</span> ○ ○</p> <p>Regelwerk/Norm <span style="color:red">●</span> ○ ○</p>	<p><u>partikuläre Verunreinigungen:</u></p> <p>Akzeptanzkriterien ○ ● ○</p> <p>Nachweisverfahren ○ ● ○</p> <p>Regelwerk/Norm <span style="color:red">●</span> ○ ○</p> <p><u>chemische Verunreinigungen:</u></p> <p>Akzeptanzkriterien <span style="color:red">●</span> ● ○</p> <p>Nachweisverfahren ○ ● ○</p> <p>Regelwerk/Norm <span style="color:red">●</span> ○ ○</p>	<p><u>partikuläre Verunreinigungen:</u></p> <p>Akzeptanzkriterien ○ ● ○</p> <p>Nachweisverfahren ○ ○ ●</p> <p>Regelwerk/Norm ○ ○ ●</p> <p><u>chemische Verunreinigungen:</u></p> <p>Akzeptanzkriterien ○ ● ○</p> <p>Nachweisverfahren ○ ○ ●</p> <p>Regelwerk/Norm ○ ○ ●</p>	<p><u>partikuläre Verunreinigungen:</u></p> <p>Akzeptanzkriterien ○ ○ ●</p> <p>Nachweisverfahren ○ ○ ●</p> <p>Regelwerk/Norm ○ ● ○</p> <p><u>chemische Verunreinigungen:</u></p> <p>Akzeptanzkriterien ○ ● ●</p> <p>Nachweisverfahren ○ ○ ●</p> <p>Regelwerk/Norm ○ ● ○</p>	<p><u>partikuläre Verunreinigungen:</u></p> <p>Akzeptanzkriterien ○ ○ ●</p> <p>Nachweisverfahren ○ ○ ●</p> <p>Regelwerk/Norm ○ ○ ●</p> <p><u>chemische Verunreinigungen:</u></p> <p>Akzeptanzkriterien ○ ○ ●</p> <p>Nachweisverfahren ○ ○ ●</p> <p>Regelwerk/Norm ○ ○ ●</p>

# Industrieverbund Accept<sup>MED</sup>

## Projektziele



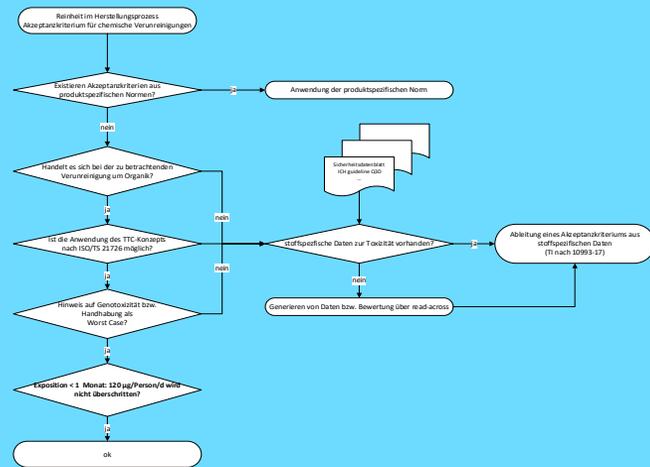
### Accept<sup>MED</sup> Phase II

Teilnehmerkreis: rein Medizintechnikunternehmen + Zulieferer

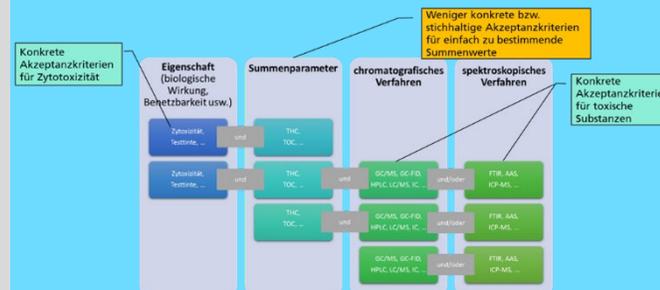
Basis-Verbund-Paket

#### Chemie

#### Weiterentwicklung des Bewertungsansatzes



#### Verfahrenskombinatorik



#### Ist-Zustandsanalyse-Summenparameter VDI 2083 Blatt 23

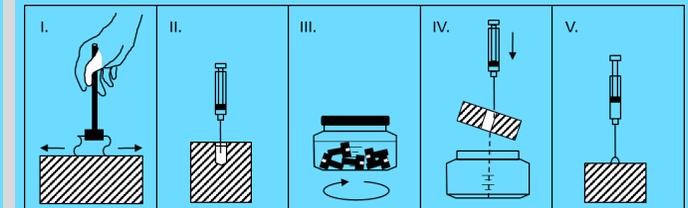


Abbildung 2: Übersicht über die verschiedenen Verfahren zur Minimalmengenextraktion. I. Wischen, II. Füllen und Entleeren, III. Einlegen, IV. Spülen und V. Mikroextraktion

# Kontakt

---

Dr.-Ing. Markus Rochowicz  
Abteilung Reinst- und Mikroproduktion  
Tel. +49 711 / 970-1175  
[markus.rochowicz@ipa.fraunhofer.de](mailto:markus.rochowicz@ipa.fraunhofer.de)

[www.ipa.fraunhofer.de/reinraum](http://www.ipa.fraunhofer.de/reinraum)