

DIN ISO 11040-4

ICS 11.040.25

Ersatz für
DIN ISO 11040-4:2007-10**Vorgefüllte Spritzen –
Teil 4: Spritzenzylinder aus Glas für Injektionspräparate und sterilisierte
und vormontierte Spritzen zur Abfüllung (ISO 11040-4:2015)**

Prefilled syringes –

Part 4: Glass barrels for injectables and sterilized subassembled syringes ready for filling
(ISO 11040-4:2015)

Seringues préremplies –

Partie 4: Cylindres en verre pour produits injectables et seringues pré-assemblées stérilisées
préremplissables (ISO 11040-4:2015)

Gesamtumfang 68 Seiten

DIN-Normenausschuss Medizin (NAMED)



Inhalt

	Seite
Nationales Vorwort.....	4
Nationaler Anhang NA (informativ) Literaturhinweise	5
Vorwort	8
Einleitung	10
1 Anwendungsbereich.....	11
2 Normative Verweisungen	11
3 Begriffe	12
4 Allgemeine Anforderungen.....	13
4.1 Qualitätsmanagementsysteme	13
4.2 Prüfung.....	14
4.3 Dokumentation	14
5 Spritzenzylinder.....	15
5.1 Ausführung inklusive Maße.....	15
5.2 Funktionsprüfung der Luer-Verbindung.....	18
5.3 Werkstoff.....	19
5.4 Leistungsanforderungen.....	19
5.4.1 Wasserbeständigkeit.....	19
5.4.2 Restspannung.....	19
5.4.3 Silikonisierung der Innenwandung.....	19
5.4.4 Bruchfestigkeit des Flansches.....	19
5.4.5 Bruchfestigkeit des Luer-Kegels	19
6 Sterilisierte und vormontierte Spritzen zur Abfüllung	20
6.1 Allgemeines	20
6.2 Sterilität	20
6.3 Pyrogenität/Endotoxine	21
6.4 Partikel.....	21
6.5 Zusätzliche Anforderungen an einzelne Komponenten der sterilisierten und vormontierten Spritzen zur Abfüllung	22
6.5.1 Zylinder	22
6.5.2 Kanüle	22
6.5.3 Verschlusssystem	23
6.6 Integrität von Verschlusssystem und Spritzenzylinder	24
7 Verpackung.....	25
8 Kennzeichnung.....	25
Anhang A (informativ) Beispiele für Typen von sterilisierten und vormontierten Spritzen zur Abfüllung	26
Anhang B (informativ) Kopfausführungen	28
Anhang C (normativ) Prüfverfahren für Spritzenzylinder	30
Anhang D (informativ) Probenvorbereitung für die Endotoxin- und Partikelbestimmung.....	36
Anhang E (informativ) Prüfverfahren zur Gleitkraft zur Beurteilung der Silikonisierung der Spritzen	40

Anhang F (informativ) Prüfung der Kanülen-Durchstechkraft.....	43
Anhang G (normativ) Prüfverfahren für Verschlussysteme.....	46
Anhang H (informativ) Dichtheitsprüfung mit Farbstofflösung	63
Literaturhinweise.....	66

Nationales Vorwort

Dieses Dokument ist die deutsche Übersetzung der Internationalen Norm ISO 11040-4, die im Technischen Komitee ISO/TC 76 „Transfusion, infusion and injection, and blood processing equipment for medical and pharmaceutical use“ unter Beteiligung deutscher Experten erarbeitet wurde. Das zuständige nationale Gremium ist der Arbeitsausschuss NA 063-02-03 AA „Verpackungssysteme für die Befüllung und Applikation von medizinischen Produkten“ im DIN-Normenausschuss Medizin (NAMed).

Der Text dieser Norm enthält neben den gesetzlichen Einheiten auch die Einheiten „in (inch)“ und „bar“, die in Deutschland nicht zugelassen sind. Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die Anwendung dieser Einheiten im nationalen amtlichen und geschäftlichen Verkehr auf Grund des Gesetzes über Einheiten im Messwesen nicht zulässig ist.

Umrechnung:

Nicht zugelassene Einheit	Zugelassene Einheit	Umrechnung
in (inch)	mm	1 inch = 25,4 mm
bar	Pa	1 bar = 10 ⁵ Pa

Für die in diesem Dokument zitierten Internationalen Normen wird im Folgenden auf die entsprechenden Deutschen Normen hingewiesen:

ISO 178	siehe DIN EN ISO 178
ISO 180	siehe DIN EN ISO 180
ISO 527-2	siehe DIN EN ISO 527-2
ISO 594-1	siehe DIN EN 20594-1
ISO 594-2	siehe DIN EN 1707
ISO 720:1985	siehe DIN ISO 720:1989-12
ISO 2039-2	siehe DIN EN ISO 2039-2
ISO 2859-1	siehe DIN ISO 2859-1
ISO 3951	siehe DIN ISO 3951-1
ISO 4802-1	siehe DIN ISO 4802-1
ISO 4802-2	siehe DIN ISO 4802-2
ISO 7619-1	siehe DIN ISO 7619-1
ISO 7864	siehe DIN EN ISO 7864
ISO 7886-1:1993	siehe DIN EN ISO 7886-1:1997-10
ISO 8871-1	siehe DIN EN ISO 8871-1
ISO 9626	siehe DIN EN ISO 9626
ISO 10993-1	siehe DIN EN ISO 10993-1
ISO 10993-7	siehe DIN EN ISO 10993-7
ISO 11040-5	siehe DIN ISO 11040-5
ISO 11135-1	siehe DIN EN ISO 11135-1
ISO 11137 (alle Teile)	siehe DIN EN ISO 11137 (alle Teile)
ISO 11140 (alle Teile)	siehe DIN EN ISO 11140 (alle Teile)
ISO 11608-2	siehe DIN EN ISO 11608-2
ISO 11608-5	siehe DIN EN ISO 11608-5
ISO 14644-1	siehe DIN EN ISO 14644-1
ISO 14937	siehe DIN EN ISO 14937
ISO 15378	siehe DIN EN ISO 15378
ISO 17665-1	siehe DIN EN ISO 17665-1
ISO 23908	DIN EN ISO 23908
ISO 80369-1	DIN EN ISO 80369-1
ISO 80369-7	DIN EN ISO 80369-7

Änderungen

Gegenüber DIN ISO 11040-4:2007-10 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

- a) Anwendungsbereich wurde durch Hinzunahme sterilisierter und vormontierter Spritzen zur Abfüllung und der relevanten Anforderungen sowie der Prüfverfahren erweitert;
- b) bei Qualitätssystemen, Prüfung und Dokumentation wurden allgemeine Anforderungen ergänzt;
- c) Anforderungen an die Etikettierung wurden überarbeitet;
- d) Anforderungen an die Verpackung wurden hinzugefügt;
- e) Anforderungen an Spritzenzylinder wurden überarbeitet;
- f) Norm wurde redaktionell überarbeitet.

Frühere Ausgaben

DIN 58358-4: 1992-08

DIN ISO 11040-4: 1996-08, 2007-10

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

DIN EN 1707, *Kegelverbindungen mit einem 6 % (Luer)-Kegel für Spritzen, Kanülen und bestimmte andere medizinische Geräte — Verriegelbare Kegelverbindungen*

DIN EN 20594-1, *Kegelverbindungen mit einem 6 % (Luer)-Kegel für Spritzen, Kanülen und bestimmte andere medizinische Geräte — Teil 1: Allgemeine Anforderungen*

DIN EN ISO 178, *Kunststoffe — Bestimmung der Biegeeigenschaften*

DIN EN ISO 180, *Kunststoffe — Bestimmung der Izod-Schlagzähigkeit*

DIN EN ISO 527-2, *Kunststoffe — Bestimmung der Zugeigenschaften — Teil 2: Prüfbedingungen für Form- und Extrusionsmassen*

DIN EN ISO 2039-2, *Kunststoffe — Bestimmung der Härte — Teil 2: Rockwellhärte*

DIN EN ISO 7864, *Sterile Injektionskanülen für den Einmalgebrauch — Anforderungen und Prüfverfahren*

DIN EN ISO 7886-1:1997-10, *Sterile Einmalspritzen für medizinische Zwecke — Teil 1: Spritzen zum manuellen Gebrauch (ISO 7886-1:1993); Deutsche Fassung EN ISO 7886-1:1996*

DIN EN ISO 8871-1, *Elastomere Teile für Parenteralia und für Geräte zur pharmazeutischen Verwendung — Teil 1: Extrahierbare Substanzen in wässrigen Autoklavaten*

DIN EN ISO 9626, *Kanülenrohre aus nichtrostendem Stahl zur Herstellung von Medizinprodukten — Anforderungen und Prüfverfahren*

DIN EN ISO 10993-1, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 1: Beurteilung und Prüfungen im Rahmen eines Risikomanagementsystems*

DIN EN ISO 10993-7, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 7: Ethylenoxid-Sterilisationsrückstände*

DIN EN ISO 11135-1, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Ethylenoxid — Teil 1: Anforderungen an die Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung eines Sterilisationsverfahrens für Medizinprodukte*

DIN EN ISO 11137 (alle Teile), *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Strahlen*

DIN EN ISO 11140 (alle Teile), *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Chemische Indikatoren*

DIN EN ISO 11608-2, *Kanülenbasierte Injektionssysteme zur medizinischen Verwendung — Anforderungen und Prüfverfahren — Teil 2: Kanülen*

DIN EN ISO 11608-5, *Kanülenbasierte Injektionssysteme zur medizinischen Verwendung — Anforderungen und Prüfverfahren — Teil 5: Automatisierte Funktionen*

DIN EN ISO 14644-1, *Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche — Teil 1: Klassifizierung der Luftreinheit anhand der Partikelkonzentration*

DIN EN ISO 14937, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Allgemeine Anforderungen an die Charakterisierung eines sterilisierenden Agens und an die Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung eines Sterilisationsverfahrens für Medizinprodukte*

DIN EN ISO 15378, *Primärpackmittel für Arzneimittel — Besondere Anforderungen für die Anwendung von ISO 9001:2008 entsprechend der Guten Herstellungspraxis (GMP)*

DIN EN ISO 17665-1, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Feuchte Hitze — Teil 1: Anforderungen an die Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung eines Sterilisationsverfahrens für Medizinprodukte*

DIN EN ISO 23908, *Schutz vor Stich- und Schnittverletzung — Anforderungen und Prüfverfahren — Schutzeinrichtungen für einmalig zu verwendende Kanülen zur subkutanen Injektion, Kathetereinführungen und Kanülen zur Blutentnahme*

DIN EN ISO 80369-1, *Verbindungsstücke mit kleinem Durchmesser für Flüssigkeiten und Gase in medizinischen Anwendungen — Teil 1: Allgemeine Anforderungen*

DIN EN ISO 80369-7, *Verbindungsstücke mit kleinem Durchmesser für Flüssigkeiten und Gase in medizinischen Anwendungen — Teil 7: Verbindungsstücke mit einem 6 % (Luer) Kegel für intravaskuläre oder hypodermische Anwendungen*

DIN ISO 720:1989-12, *Glas — Wasserbeständigkeit von Glasgrieß bei 121 °C — Prüfverfahren und Klasseneinteilung (ISO 720:1985)*

DIN ISO 2859-1, *Annahmestichprobenprüfung anhand der Anzahl fehlerhafter Einheiten oder Fehler (Attributprüfung) — Teil 1: Nach der annehmbaren Qualitätsgrenzlage (AQL) geordnete Stichprobenpläne für die Prüfung einer Serie von Losen*

DIN ISO 3951-1, *Verfahren und Tabellen für Stichprobenprüfung auf den Anteil fehlerhafter Einheiten in Prozent anhand quantitativer Merkmale (Variablenprüfung)*

DIN ISO 4802-1, *Glasartikel — Wasserbeständigkeit der inneren Oberfläche von Glasbehältern — Teil 1: Bestimmung nach der Titrationsmethode und Klasseneinteilung*

DIN ISO 4802-2, *Glasartikel — Wasserbeständigkeit der inneren Oberfläche von Glasbehältern — Teil 2: Bestimmung durch Flammenspektrometrie und Klasseneinteilung*

DIN ISO 7619-1, *Elastomere oder thermoplastische Elastomere — Bestimmung der Eindringhärte — Teil: Durometer-Verfahren (Shore-Härte)*

DIN ISO 11040-5, *Vorgefüllte Spritzen — Teil 5: Kolbenstopfen für Injektionspräparate*

Vorwort

ISO (die Internationale Organisation für Normung) ist eine weltweite Vereinigung von Nationalen Normungsorganisationen (ISO-Mitgliedsorganisationen). Die Erstellung von Internationalen Normen wird normalerweise von ISO Technischen Komitees durchgeführt. Jede Mitgliedsorganisation, die Interesse an einem Thema hat, für welches ein Technisches Komitee gegründet wurde, hat das Recht, in diesem Komitee vertreten zu sein. Internationale Organisationen, staatlich und nicht-staatlich, in Liaison mit ISO, nehmen ebenfalls an der Arbeit teil. ISO arbeitet eng mit der Internationalen Elektrotechnischen Kommission (IEC) bei allen elektrotechnischen Themen zusammen.

Die Verfahren, die bei der Entwicklung dieses Dokuments angewendet wurden und die für die weitere Pflege vorgesehen sind, werden in den ISO/IEC-Direktiven, Teil 1 beschrieben. Im Besonderen sollten die für die verschiedenen ISO-Dokumentenarten notwendigen Annahmekriterien beachtet werden. Dieses Dokument wurde in Übereinstimmung mit den Gestaltungsregeln der ISO/IEC-Direktiven, Teil 2 erarbeitet (siehe www.iso.org/directives).

Es wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass einige Elemente dieses Dokuments Patentrechte berühren können. ISO ist nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren. Details zu allen während der Entwicklung des Dokuments identifizierten Patentrechten finden sich in der Einleitung und/oder in der ISO-Liste der empfangenen Patenterklärungen (siehe www.iso.org/patents).

Jeder in diesem Dokument verwendete Handelsname wird als Information zum Nutzen der Anwender angegeben und stellt keine Anerkennung dar.

Eine Erläuterung der Bedeutung ISO-spezifischer Benennungen und Ausdrücke, die sich auf Konformitätsbewertung beziehen, sowie Informationen über die Beachtung der Grundsätze der Welthandelsorganisation (WTO) zu technischen Handelshemmnissen (TBT, en: Technical Barriers to Trade) durch ISO enthält der folgende Link: www.iso.org/iso/foreword.html.

Das für dieses Dokument verantwortliche Komitee ist ISO/TC 76, *Transfusion, infusion and injection, and blood processing equipment for medical and pharmaceutical use*.

Diese dritte Ausgabe ersetzt die zweite Ausgabe (ISO 11040-4:2007), die technisch überarbeitet wurde und folgende Änderungen beinhaltet:

- Anwendungsbereich wurde durch Hinzunahme sterilisierter und vormontierter Spritzen zur Abfüllung und der relevanten Anforderungen sowie der Prüfverfahren erweitert;
- bei Qualitätssystemen, Prüfung und Dokumentation wurden allgemeine Anforderungen ergänzt;
- Anforderungen an die Etikettierung wurden überarbeitet;
- Anforderungen an die Verpackung wurden hinzugefügt;
- Anforderungen an Spritzenzylinder wurden überarbeitet durch
 - Hinzufügen von Anforderungen und entsprechender Prüfverfahren auf Bruchfestigkeit von Flansch und Luer-Kegel,
 - Hinzufügen von Anforderungen an die Silikonisierung,

- Hinzufügen von Anforderungen und Leitlinien für die Toleranzen von konischen Luer-Verbindungsstücken sowie für die Funktionsprüfung von Luer-Verbindungen und
- Löschen des Abschnitts zur Bezeichnung.

Unter dem allgemeinen Titel *Prefilled syringes* besteht ISO 11040 aus den folgenden Teilen:

- *Part 1: Glass cylinders for dental local anaesthetic cartridges*
- *Part 2: Plunger stoppers for dental local anaesthetic cartridges*
- *Part 3: Seals for dental local anaesthetic cartridges*
- *Part 4: Glass barrels for injectables and sterilized subassembled syringes ready for filling*
- *Part 5: Plunger stoppers for injectables*
- *Part 6: Plastics barrels for injectables*
- *Part 7: Packaging systems for sterilized subassembled syringes ready for filling*
- *Part 8: Requirements and test methods for finished prefilled syringes*

Einleitung

In der Vergangenheit wurden für die (parenterale) Anwendung von Injektionspräparaten hauptsächlich Ampullen und Injektionsfläschchen verwendet. Für die Injektion der in diesen Ampullen und Fläschchen enthaltenen Produkte wird jedoch außerdem eine mit der entsprechenden Injektionskanüle kombinierte Injektionsspritze benötigt. Das bedeutet, dass das Injektionspräparat vor seiner endgültigen Anwendung vom Anwender in die Injektionsspritze überführt werden muss. Dieses Verfahren ist nicht nur zeitaufwendig, sondern es birgt auch eine große Anzahl von potentiellen Kontaminationen.

Um eine sichere Verwendung von Injektionspräparaten sicherzustellen, gibt es bereits seit vielen Jahren vorgefüllte Einmalspritzen auf dem Markt. Zweifellos erlauben diese vorgefüllten Spritzen eine schnelle Injektion des enthaltenen Produkts durch relativ einfache Handhabung. Derartige Spritzen können auch in Injektoren mit automatischen Funktionen verwendet werden, für die weitere und besondere Anforderungen gelten.

Basierend auf dem Durchmesser der vorgefüllten Spritzen können entsprechende Bestandteile wie Gummistopfen, Spitzenkappen, Kanülenschutz und andere Verschlussysteme ebenfalls genormt sein. In Verbindung mit den geeigneten Abdichtungselementen bilden sie ein System für die (parenterale) Anwendung von Injektionspräparaten. Die Hersteller von Abfüllmaschinen können diesen Teil von ISO 11040 verwenden, um einen gewissen Grad an Vereinheitlichung für die Ausstattung dieser Maschinen zu erreichen.

Zu Beginn der Verarbeitung von vorgefüllten Spritzen durch die pharmazeutische Industrie wurden Spritzen aus Röhrenglas ausschließlich als nichtsterile Massengüter, sogenannte „Bulkware“, an die pharmazeutischen Unternehmen geliefert. Die folgenden Verarbeitungsschritte wurden dann von den pharmazeutischen Unternehmen durchgeführt: Waschen, Trocknen, Silikonisierung der Innenwandung, Abdichtung der Spritze mit einem Verschlussystem, Sterilisation sowie Befüllen und Verschließen. „Bulkware“ wird bis heute auf diese Weise verarbeitet. Teilweise haben die sterilisierten und vormontierten Spritzen zur Abfüllung, die nichtsterile „Bulkware“ ersetzt.

Im Fall von sterilisierten und vormontierten Spritzen zur Abfüllung liegt die Verantwortung für die zuvor genannten Verarbeitungsschritte, die für das Injektionspräparat relevant sind, bei dem Hersteller des Primärpackmittels. Nach der Montage des Kanülenschutzes auf die Spritzen mit fest eingesetzter Kanüle bzw. Spitzenkappe bei der Luer-Kegel-Version werden die vormontierten Spritzen in sogenannte Nester überführt. Die Nester werden dann in eine Kunststoffschale eingebracht. Die Spritzen im Nest wiederum sind durch einen eingelegten Packmitteleinsatz geschützt und die Schale selbst wird mit einem Dichtungsdeckel versiegelt (bislang und zurzeit wird dies vorwiegend durch Verwendung eines porösen Materials erreicht). Folglich bildet die ordnungsgemäß mit Dichtungsdeckel versiegelte Schale das „Sterilbarrieresystem“. Die versiegelte Schale wird anschließend in einen verschließbaren Beutel gepackt und ist dann bereit für die Sterilisation, die bislang und zurzeit noch überwiegend mit Ethylenoxid durchgeführt wird.

In dieser Form werden die sterilisierten und vormontierten Spritzen zur Abfüllung in sterilem Zustand an die pharmazeutischen Unternehmen geliefert, wo sie dann mit geeigneten Maschinen weiterverarbeitet werden.

1 Anwendungsbereich

Dieser Teil von ISO 11040 gilt für

- Spritzenzylinder aus Röhrenglas (1-Kammer-Ausführung) für Injektionspräparate und
- sterilisierte und vormontierte Spritzen zur Abfüllung.

Er legt Werkstoffe, Maße, Qualität und Leistungsanforderungen sowie die relevanten Prüfverfahren fest.

Dieser Teil von ISO 11040 legt darüber hinaus die Komponenten fest, die Bestandteil der sterilisierten und vormontierten Spritze zur Abfüllung sind.

Spritzenzylinder aus Röhrenglas sowie sterilisierte und vormontierten Spritzen zur Abfüllung nach diesem Teil von ISO 11040 sind nur zur einmaligen Verwendung bestimmt.

Die Komponenten zur Komplettierung der vormontierten Spritze, wie Stopfen und Kolben, sind nicht in diesem Teil von ISO 11040 festgelegt.

ANMERKUNG Es sind die geltenden nationalen oder regionalen Vorschriften, wie die Europäische Pharmakopöe (Ph. Eur.), die US-amerikanische Pharmakopöe (USP) oder japanische Pharmakopöe (JP), zu beachten. Falls relevant, werden spezifische Verweisungen auf die Ph. Eur., USP und JP in einzelnen Abschnitten oder Unterabschnitten dieses Teils von ISO 11040 gemacht.

2 Normative Verweisungen

Die folgenden Dokumente, die in diesem Dokument teilweise oder als Ganzes zitiert werden, sind für die Anwendung dieses Dokuments erforderlich. 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).

ISO 594-1,¹⁾ *Conical fittings with a 6 % (Luer) taper for syringes, needles and certain other medical equipment — Part 1: General requirements*

ISO 594-2,¹⁾ *Conical fittings with 6 % (Luer) taper for syringes, needles and certain other medical equipment — Part 2: Lock fittings*

ISO 720:1985, *Glass — Hydrolytic resistance of glass grains at 121 degrees C — Method of test and classification*

ISO 4802-1, *Glassware — Hydrolytic resistance of the interior surfaces of glass containers — Part 1: Determination by titration method and classification*

ISO 4802-2, *Glassware — Hydrolytic resistance of the interior surfaces of glass containers — Part 2: Determination by flame spectrometry and classification*

ISO 7864^{N1)}, *Sterile hypodermic needles for single use — Requirements and test methods*

ISO 7886-1:1993, *Sterile hypodermic syringes for single use — Part 1: Syringes for manual use*

1) ISO 594-1 und ISO 594-2 werden durch ISO 80369-7 ersetzt (zurzeit in Vorbereitung durch ISO/TC 210).

N1) Nationale Fußnote: Bei der Veröffentlichung der ISO 7864:2016-08 hieß der Titel wie folgt: *Sterile hypodermic needles for single use*

ISO 8871-1, *Elastomeric parts for parenterals and for devices for pharmaceutical use — Part 1: Extractables in aqueous autoclavates*

ISO 9626^{N2)}, *Stainless steel needle tubing for the manufacture of medical devices — Requirements and test methods*

ISO 10993-7, *Biological evaluation of medical devices — Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals*

ISO 11040-5, *Prefilled syringes — Part 5: Plunger stoppers for injectables*

ISO 80369-1, *Small-bore connectors for liquids and gases in healthcare applications — Part 1: General requirements*

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die folgenden Begriffe.

3.1

Kunde

Unternehmen, das Spritzenzylinder oder sterilisierte, für die Abfüllung vorgefertigte Spritzen kauft, um sie weiterzuverarbeiten oder gegebenenfalls zu befüllen

3.2

Hersteller

Unternehmen, das die Herstellung der Spritzenzylinder („Bulkware“) oder der sterilisierten und vormontierten Spritzen zur Abfüllung durch den Kunden durchführt oder anderweitig dafür verantwortlich ist

3.3

Kanülenschutz

Spritzenverschluss für vormontierte Spritzen mit fest eingesetzter Kanüle, der dazu bestimmt ist, die Kanülenspitze/-schräge vor Beschädigung zu schützen, die Sterilisation der Kanüle zu ermöglichen und die Sterilität des Spritzeninhalts und der Kanüle bis zum Zeitpunkt der Injektion aufrechtzuerhalten

3.4

vorgefüllte Spritze

injektionsberechtigtes Behältnissystem, das mit dem Injektionspräparat befüllt ist

Anmerkung 1 zum Begriff: Komponenten von Spritzen sind Zylinder, Kanüle, Verschlusssystem, Kolben und Stange. Beispiele für sterilisierte und vormontierte Spritzen zur Abfüllung einschließlich der Komponenten sind in Anhang A abgebildet.

3.5

Spritzenzylinder

zylindrischer Glaskörper mit vorderem Ende und Fingerauflage

Anmerkung 1 zum Begriff: Siehe Bild 1.

Anmerkung 2 zum Begriff: Der Spritzenzylinder kann mit einer fest eingesetzten Kanüle bestückt werden.

^{N2)} Nationale Fußnote: Bei der Veröffentlichung der ISO 9626:2016-08 hieß der Titel wie folgt: *Stainless steel needle tubing for the manufacture of medical devices*

3.6

sterilisierte und vormontierte Spritze zur Abfüllung

vormontierte Spritze, die vorbehandelt wurde und aus einem Spritzenzylinder und einem Verschlussystem besteht

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Vorbehandlung der vormontierten Spritze umfasst gegebenenfalls die folgenden Prozesse:

- Einbauen/Silikonisierung einer Kanüle;
- abschließendes Waschen/Pyrogenreduktion;
- Trocknen;
- Auftragen des Gleitmittels auf die Innenwandung;
- dichtes Verschließen der Spritze mit einem Verschlussystem;
- Verpacken (siehe ISO 11040-7);
- Sterilisation.

Anmerkung 2 zum Begriff: Beispiele für sterilisierte und vormontierte Spritzen zur Abfüllung einschließlich der Komponenten sind in Anhang A abgebildet.

3.7

Spritzenverschlussystem

Komponente oder Mehrkomponentensystem, das für den Verschluss des vorderen Endes des Spritzensystems vorgesehen ist, das die Sterilisation der Glasspitze ermöglicht und die Sterilität des Spritzeninhalts bis zum Zeitpunkt der Injektion aufrechterhält

BEISPIEL Spitzenkappe, Kanülenschutz, manipulationssicherer Originalitätsverschluss.

Anmerkung 1 zum Begriff: Siehe 3.3.

3.8

Anwender

Patient oder Gesundheitsdienstleister (Klinikpersonal, Arzt oder Laie), der das in der Spritze enthaltene Injektionspräparat verwendet oder verabreicht

4 Allgemeine Anforderungen

4.1 Qualitätsmanagementsysteme

Die in diesem Teil von ISO 11040 beschriebenen Aktivitäten müssen im Rahmen eines formalen Qualitätsmanagementsystems durchgeführt werden.

ANMERKUNG ISO 15378 enthält die Anforderungen an ein geeignetes Qualitätsmanagementsystem für Primärpackmittel für Medizinprodukte.

4.2 Prüfung

4.2.1 Es kann jedes geeignete Prüfsystem verwendet werden, sofern damit die erforderliche Genauigkeit (Kalibrierung) und Präzision (Wiederhol- und Vergleichspräzision der Messung) erreicht werden kann. Die Wiederhol- und Vergleichspräzision der Prüfeinrichtung darf bei einer beliebigen Messung nicht größer sein als 20 % des zulässigen Toleranzbereichs. Bei zerstörenden Prüfmessungen darf die Wiederhol- und Vergleichspräzision der Messung nicht größer sein als 30 % des zulässigen Toleranzbereichs. Als Mindestmaß sollte die Wiederhol- und Vergleichspräzision der Messung den Bereich von ± 2 Standardabweichungen abdecken (sodass ungefähr 95 % der Streuung erfasst ist).

BEISPIEL Ein Messsystem mit einer Spezifikationsgrenze der Messung von $\pm 0,01$ ml (ein Bereich von 0,02 ml) kommt mit einem Verhältnis von Wiederhol- und Vergleichspräzision der Messung/Toleranzbereich von 20 % aus der Wiederhol- und Vergleichspräzision der Messung heraus; das bedeutet, die Wiederhol- und Vergleichspräzision der Messung (vier Standard-Messfehler) entspricht $0,02 \text{ ml}/5 = 0,004 \text{ ml}$. Die Messunsicherheit beträgt ± 2 Standardabweichungen (siehe Literaturhinweis [22]), ist also gleich 0,002 ml.

4.2.2 Die für die Auswahl und Prüfung der sterilisierten und vormontierten Spritzen zur Abfüllung oder deren Komponenten verwendeten Stichprobenpläne müssen auf der Grundlage von statistisch validen Grundprinzipien erstellt sein.

ANMERKUNG Beispiele für geeignete Stichprobenpläne sind in ISO 2859-1 und der Normenreihe ISO 3951 angegeben; siehe auch Literaturhinweis [25].

4.2.3 Sofern nicht anderweitig vereinbart, muss die Prüfung im Labor unter Umgebungsbedingungen durchgeführt werden.

4.3 Dokumentation

4.3.1 Der Nachweis der Einhaltung der Anforderungen dieses Teils von ISO 11040 muss dokumentiert werden.

4.3.2 Die gesamte Dokumentation muss für einen festgelegten Zeitraum aufbewahrt werden. Bei der Aufbewahrungsdauer müssen Faktoren wie regulatorische Anforderungen, Verfallsdatum und Rückverfolgbarkeit berücksichtigt werden.

4.3.3 Die Dokumentation der Einhaltung der Anforderungen kann u. a. Leistungsdaten, Spezifikationen und mit validierten Prüfverfahren erhaltene Prüfergebnisse umfassen.

4.3.4 Elektronische Aufzeichnungen, elektronische Signaturen und handschriftliche Signaturen zu elektronischen Aufzeichnungen, die zur Validierung, Prozesskontrolle oder anderen qualitätsrelevanten Entscheidungsprozessen beitragen, müssen zuverlässig sein.

5 Spritzenzylinder

5.1 Ausführung inklusive Maße

5.1.1 Die Maße des Spritzenzylinders müssen den Angaben in Bild 1 und Tabelle 1 entsprechen, mit Ausnahme der Gesamtlänge des Zylinders und der Wandstärke, die lediglich zur Information angegeben sind.

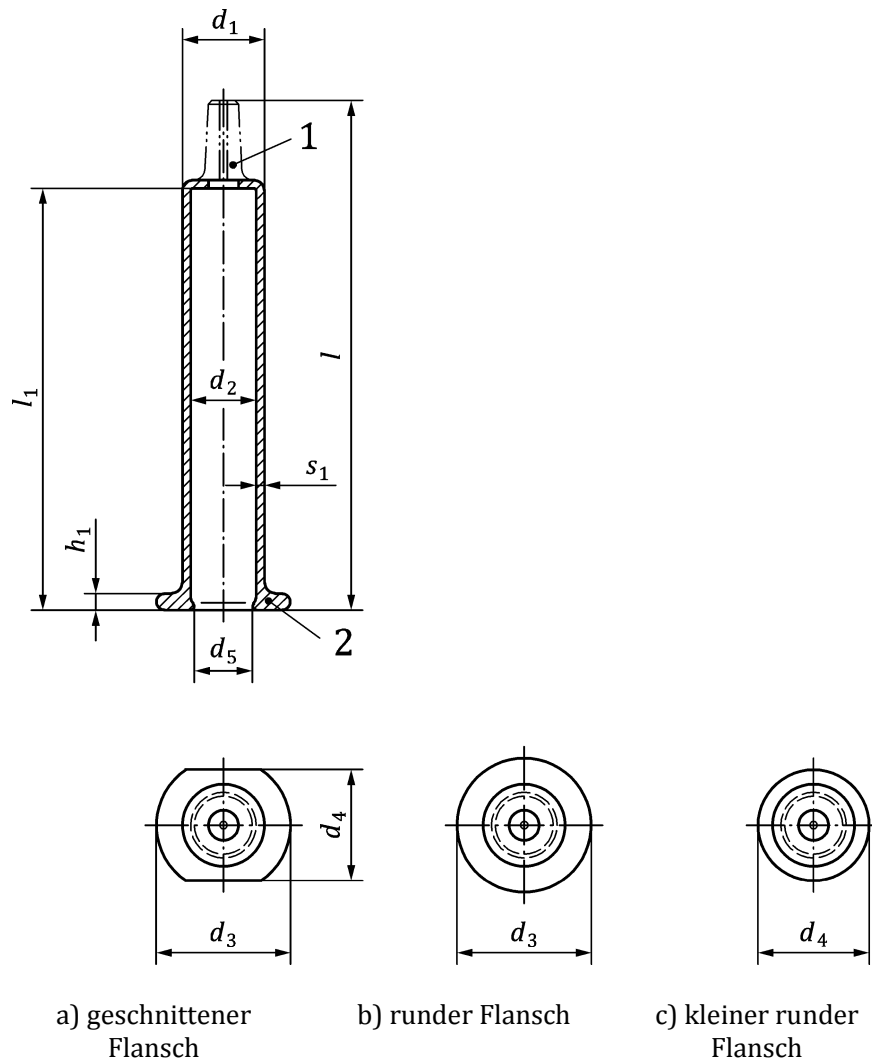
Die Art der Kopfausführung muss zwischen dem Hersteller und dem Kunden vereinbart werden. Für die Luer- und die Luer-Lock-Ausführung gelten ISO 594-1, ISO 594-2 und ISO 80369-1 mit dem Zusatz, dass das Maß des konischen Luer-Verbindungsstücks den Angaben in Bild 2 entsprechen muss.

ANMERKUNG Kommerziell entwickelte vorgefüllte Spritzen aus Glas mit Luer-Kegel oder Luer-Lock-Verbindung werden üblicherweise mit Luer-Anschluss-Produkten verbunden, um das in der Spritze enthaltene Arzneimittel effektiv zu verabreichen. Beispiele dafür sind Kanülen für den Einmalgebrauch, kanülenlose Verbindungsstücke und andere Arten von Luer-Anschluss. Der derzeitige Stand der Technik bei der Formung der Spritzenspitze aus Glas zur Herstellung von vorgefüllten Glasspritzen kann den Normen zu Luer-Verbindungsstücken nicht vollständig entsprechen (siehe Normenreihe ISO 594). Bei der Entwicklung der Normenreihe ISO 594 wurden Mattglas, Metall und Spritzgusstechnologie sowie Kunststoffharze als Basiswerte für die Übereinstimmung und Leistungsfähigkeit verwendet.

Unterschiede in den Herstellungsverfahren und die Notwendigkeit für erweiterte Toleranzbereiche beim Glasformungsverfahren während der Herstellung werden darin berücksichtigt. Dies ist der Grund dafür, dass die Toleranzen bei den Maßen unterschiedlich sind. Auch wenn diese Toleranzen in Bezug auf einige der Maße außerhalb des nach ISO 594 festgelegten Bereichs sind, so ist die Verbindung der aus Glas geformten Spitze mit spritzgussgeformten weiblichen Gegenstücken dennoch erfolgreich. Verfahren zur Funktionsprüfung im Einklang mit den Herstellungsverfahren für geformte Spitzen finden sich in 5.2 und ISO 594:1986.

Die in den folgenden Bildern angegebenen Maße der Luer-Spitze können mittels Kameramessungen oder indirekt durch Verwendung einer Messeinrichtung, die mit der in ISO 594 beschriebenen vergleichbar ist, überprüft werden.

5.1.2 Falls das Bedrucken des Zylinders erforderlich ist, muss dies zwischen dem Hersteller und dem Kunden vereinbart werden.



a) geschnittener
Flansch

b) runder Flansch

c) kleiner runder
Flansch

Legende

- 1 vorderes Ende
- 2 hinteres Ende

ANMERKUNG 1 Der Innendurchmesser der Spitze ist Gegenstand der Vereinbarung zwischen dem Hersteller und dem Kunden. Für Beispiele für häufig verwendete Kopfausführungen siehe Anhang B.

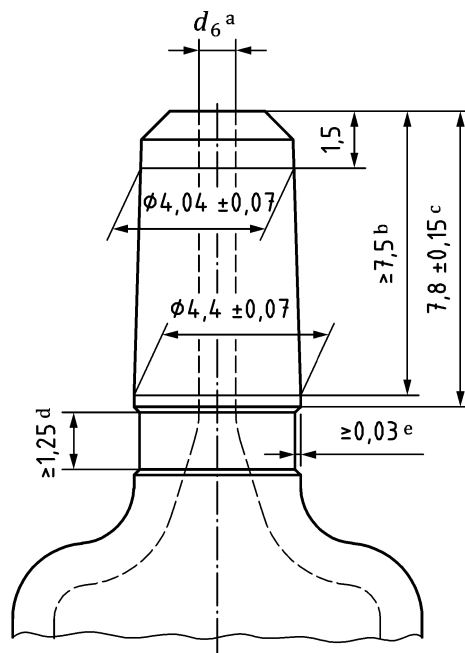
ANMERKUNG 2 Die Ausführung der Fingerauflage ist Gegenstand der Vereinbarung zwischen dem Hersteller und dem Kunden.

Bild 1 — Typisches Beispiel eines Spritzenzylinders aus Glas und Beispiele für Fingerauflagen aus Glas

Tabelle 1 — Maße des Spritzenzylinders (siehe Bild 1)

Maße in Millimeter

Nenn- volu- men ml	Glaszylinder										Fingerflansch					
	d_1		d_2		d_5	l_1		l^c		s_1^c	h_1		d_3		d_4	
	Nenn- maße nom.	Grenz- abmaße tol.	Nenn- maße nom.	Grenz- ab- maße tol.	min.	Nenn- maße nom.	Grenz- ab- maße tol.	Nenn- maße nom.	Grenzab- maße tol.	≈	Nenn- maße nom.	Grenz- abmaße tol.	Nenn- maße nom.	Nennmaße nom.	Nennmaße nom.	Grenzab- maße tol.
0,5	6,85	± 0,1	4,65	± 0,1	4,40	47,6	± 0,5	57,5	± 0,5	1,1	1,8	± 0,5	13,4	± 0,4	10,5	± 0,4
1 ^a	8,15		6,35		6,05	54		64,0		0,9	1,9		13,8		11	
1 ^b	10,85		8,65	8,25	35,7	46,7		1,1		2,2	± 0,5	17,75	± 0,75	14,7	± 0,5	
2	10,85		8,65	8,25	49	60,0		1,1		2,2		17,75		14,7		
2,25	10,85		8,65	8,25	54,4	66,6		± 0,75	1,1	2,2		17,75		14,7		
3	10,85		8,65	8,25	72,2	84,4		± 1,0	1,1	2,2		17,75		14,7		
5	14,45	11,85	11,45	66,7	80,0	± 0,75	1,3	2,4	23	± 1		19,5				
10	17,05	± 0,2	14,25	13,85	87,25	± 0,75	100,5	± 1,0	1,4		2,5	± 0,6	27	21,5		
20	22,05		19,05	18,40	96,8		114,9	± 1,0	1,5		3,1		32,25	25,9	± 0,6	
^a Lange Ausführung. ^b Kurz-/Standardausführung. ^c Das Maß der Gesamtlänge des Zylinders und der Wandstärke wird lediglich zur Information angegeben.																



Legende

- a Durchmesser der Durchgangsbohrung ist zwischen dem Hersteller und dem Kunden zu vereinbaren
- b Länge des Luer-Kegels, Luer-Ausführung
- c Länge des Luer-Kegels, Luer-Lock-Ausführung
- d Länge der Luer-Lock-Nut
- e Tiefe der Luer-Lock-Nut

ANMERKUNG Die oben genannten Maße gelten nicht für Glaszylinderspitzen mit fest eingesetzter Kanüle.

Bild 2 — Konisches Luer-Verbindungsstück

5.2 Funktionsprüfung der Luer-Verbindung

Die funktionelle Leistung der vorgefüllten Spritzenzylinder aus Glas hinsichtlich der konischen Verbindung zu einem weiblichen 6 %-Luer-Anschlussstück muss durch eine Leistungsprüfung mit weiblichen Referenz-Verbindungsstücken nachgewiesen werden, die aus Kunststoff anstatt Stahl gefertigt sind.

ANMERKUNG Das Formgebungsverfahren der vorfüllbaren Spritzen aus Glas führt zu einer „welligen“ Beschaffenheit der Luer-Verbindungsfläche, die nicht kompatibel ist mit der Verwendung von Referenz-Verbindungsstücken aus Stahl für die Prüfung auf Flüssigkeits- und Luftleckage sowie für die Bestimmung von Lösekraft und Losdrehmoment. Darüber hinaus werden männliche Luer-Verbindungsstücke von vorfüllbaren Spritzen aus Glas häufig auf Kundenwunsch angeraut.

Um die funktionelle Leistung der Luer-Verbindung von Spritzen und die äquivalente Sicherheit der Verbindung nachzuweisen, müssen die Referenz-Verbindungsstücke aus Kunststoff hinsichtlich der Einhaltung der Maßanforderungen nach ISO 594-1 überprüft werden.

Der gewählte Kunststoff für die Referenz-Verbindungsstücke muss repräsentativ für die üblichen klinischen Gebrauchsbedingungen sein. Für die Auswahl des Werkstoffs/der Werkstoffe muss eine logische Begründung ausgearbeitet werden.

5.3 Werkstoff

Der Werkstoff muss farbloses (cl) oder braunes (br) Glas der Glasgrieß-Wasserbeständigkeitsklasse HGA 1 nach ISO 720:1985 sein.

Die Anforderungen an den Werkstoff sind auch Gegenstand der nationalen oder regional geltenden Pharmakopöen. Siehe die Anforderungen an Glastyp I nach Ph. Eur. 3.2.1 [32], USP <660> [39] und Anforderungen in JP 7.01 [47].

5.4 Leistungsanforderungen

5.4.1 Wasserbeständigkeit

Bei Prüfung nach ISO 4802-1 oder ISO 4802-2 muss die Wasserbeständigkeit der Innenoberfläche des Spritzenzylinders aus Glas mit den Anforderungen der Behältnis-Wasserbeständigkeitsklasse ISO 4802-HC 1 übereinstimmen.

Vor Durchführung der Prüfung muss das hintere Ende des Spritzenzylinders mit einem geeigneten Verschlusselement, z. B. aus Gummi, verschlossen werden.

5.4.2 Restspannung

Bei Betrachtung unter polarisiertem Licht darf die maximale Restspannung keinen größeren optischen Wegunterschied als 40 nm/mm Glasdicke erzeugen.

Das Prüfverfahren für die Restspannung ist Gegenstand der Vereinbarung zwischen dem Hersteller und dem Kunden.

5.4.3 Silikonisierung der Innenwandung

Für Spritzenzylinder, deren Innenwandung silikonisiert wurden, gilt 6.5.1.2.

5.4.4 Bruchfestigkeit des Flansches

Die Spritzenzylinder müssen eine angemessene Bruchfestigkeit des Flansches aufweisen. Die Grenzwerte sind Gegenstand der Vereinbarung zwischen dem Hersteller und dem Kunden.

Die Bruchfestigkeit des Flansches ist nach C.1 zu bestimmen.

ANMERKUNG Das Prüfverfahren für die Bruchfestigkeit des Flansches ist eine Referenzprüfung, die ein einheitliches Maß für den Vergleich der Leistung verschiedener Spritzen liefert und potentiell als Maßstab für die Güte genutzt werden kann, um Veränderungen zu beurteilen und die Produktion zu überwachen. Das Prüfverfahren bedarf eventuell der Anpassung, um spezifische Gebrauchsbedingungen des Spritzensystems zu simulieren, z. B. die Verwendung in Autoinjektoren.

5.4.5 Bruchfestigkeit des Luer-Kegels

Die Spritzenzylinder müssen eine angemessene Bruchfestigkeit des Luer-Kegels aufweisen. Die Grenzwerte sind Gegenstand der Vereinbarung zwischen dem Hersteller und dem Kunden.

Die Bruchfestigkeit des Luer-Kegels ist nach C.2 zu bestimmen.

ANMERKUNG Das Prüfverfahren für die Bruchfestigkeit des Luer-Kegels ist eine Referenzprüfung, die ein einheitliches Maß für den Vergleich der Leistung verschiedener Spritzen liefert und potentiell als Maßstab für die Güte genutzt werden kann, um Veränderungen zu beurteilen und die Produktion zu überwachen. Das Prüfverfahren bedarf eventuell der Anpassung, um spezifische Gebrauchsbedingungen des Spritzensystems zu simulieren, z. B. die Verwendung in Autoinjektoren.

6 Sterilisierte und vormontierte Spritzen zur Abfüllung

6.1 Allgemeines

6.1.1 Die Ausführung der sterilisierten und vormontierten Spritzen zur Abfüllung ist je nach ihrem vorgesehenen Verwendungszweck unterschiedlich. Die in den folgenden Unterabschnitten und in den zugehörigen Anhängen beschriebenen Anforderungen und Prüfverfahren beruhen auf üblichen Ausführungsmerkmalen und Spritzenkomponenten.

ANMERKUNG Häufig verwendete Typen sterilisierter und vormontierter Spritzen zur Abfüllung sind in Anhang A abgebildet.

6.1.2 Die folgenden Eigenschaften sollten bei der Wahl der Ausgangsstoffe oder Komponenten und der Ausführung der sterilisierten und vormontierten Spritze zur Abfüllung berücksichtigt werden:

- a) mikrobielle Barriere;
- b) Biokompatibilität und toxikologische Eigenschaften;
- c) physikalische und chemische Eigenschaften;
- d) Sterilisierbarkeit und Kompatibilität mit dem vorgesehenen Sterilisationsverfahren;
- e) Aufrechterhaltung der Sterilität der vormontierten Spritze;
- f) Begrenzungen der Haltbarkeitsdauer;
- g) Funktionalität für ihren jeweils vorgesehenen Verwendungszweck;
- h) Robustheit des Verschlusssystems während des Transports vom Hersteller zum Anwender.

6.1.3 Der Hersteller muss dokumentierte Verfahren für die Konstruktion und Entwicklung der sterilisierten und vormontierten Spritzen zur Abfüllung anwenden.

ANMERKUNG ISO 15378 enthält die Anforderungen an ein geeignetes Qualitätsmanagementsystem für Primärpackmittel für Medizinprodukte.

6.2 Sterilität

Sterilisierte und vormontierte Spritzen zur Abfüllung müssen durch Anwendung eines geeigneten validierten Sterilisationsverfahrens (siehe ISO 11135-1, ISO 17665-1, ISO 11137 oder ISO 14937) bis auf ein Sterilitätssicherheitsniveau (SAL) von 10^{-6} sterilisiert worden sein.

Das Sterilisationsverfahren darf die Sicherheit und Leistung der vormontierten Spritze nicht beeinträchtigen (d. h. es darf nicht zu einer Veränderung von Farben, Maßen, Formen, des Verschlusses oder der Dichtung, zu einem Milchigwerden oder Ablösen von Komponenten usw. kommen). Die Sterilitätsprüfung wird in den nationalen oder regionalen Pharmakopöen beschrieben. Siehe dazu die Verfahren in Ph. Eur. 2.6.1 [27], USP <71> [34] und JP 4.06 [44].

Für die Ethylenoxid-Sterilisation gelten hinsichtlich der Rückstände die Anforderungen von ISO 10993-7. Siehe auch [26].

ANMERKUNG Siehe auch die anderen anwendbaren Teile von ISO 10993.

6.3 Pyrogenität/Endotoxine

Hinsichtlich der Pyrogenität muss unter Berücksichtigung des Nennvolumens nach Tabelle 1 der Grenzwert für Spritzen $< 0,25$ EU/ml sein.

ANMERKUNG 1 Zur Begründung siehe die USP-Monographie zu sterilem Wasser für Injektionszwecke nach USP <1231> [41].

Das Extraktions- und das Prüfverfahren sind in den regionalen und nationalen Pharmakopöen festgelegt:

- zum Extraktionsverfahren siehe USP <161> [37];
- zur Prüfung siehe in Ph. Eur. 2.6.14, Methode c) [28], USP <85> [35] und JP 4.01 [43].

ANMERKUNG 2 Ein Probenaufbereitungsverfahren ist in D.1 beschrieben. Es basiert auf den geltenden Pharmakopöen.

Die vormontierten Spritzen zur Abfüllung müssen behandelt werden, um die pyrogenen Eigenschaften zu entfernen und dadurch sicherzustellen, dass sie für ihren vorgesehenen Verwendungszweck geeignet sind. Derartige Verfahren müssen auf dreifach logarithmische Endotoxinreduktion validiert sein.

6.4 Partikel

Sterilisierte und vormontierte Spritzen zur Abfüllung müssen mittels Produktionsverfahren hergestellt werden, bei denen das Risiko einer Partikelkontamination reduziert ist.

In den aktuellen Pharmakopöen werden sichtbare Partikel als unerwünscht bezeichnet; allerdings werden darin weder die Partikelgröße noch ein Grenzwert für die zulässige Partikelanzahl festgelegt. Es wird empfohlen, dass Hersteller und Kunde eine Vereinbarung über die Größe und Anzahl der sichtbaren Partikel sowie das Prüfverfahren treffen.

Die partikelbezogenen Spezifikationen in den Pharmakopöen (z. B. Ph. Eur., USP, JP) gelten nicht für Leerbehältnisse.

Für Partikel, die mit dem bloßen Auge nicht mehr erkennbar sind, gilt Folgendes:

- Partikel $\geq 10 \mu\text{m}$: max. 600 je Spritze;
- Partikel $\geq 25 \mu\text{m}$: max. 60 je Spritze.

ANMERKUNG 1 Diese Grenzwerte wurden nach USP <788> [40] (kleinvolumige Parenteralia) aus den Grenzwerten für befüllte Behältnisse mit einem Nennvolumen von unter 100 ml abgeleitet. Der Grenzwert für die vormontierte Spritze, der 10 % des Werts in USP <788> [40] entspricht, unterstützt den Kunden darin, die USP-Anforderungen an das Spritzensystem zu erfüllen. Dieser Wert wurde auf der Grundlage des früher bereits nachgewiesenen Leistungsvermögens bei Verwendung des in D.2 beschriebenen Lichttrübungsverfahrens gewählt.

ANMERKUNG 2 Siehe auch Ph. Eur. 2.9.19 [29] und Ph. Eur. 2.9.20 [30], USP <788> [40], JP 6.06 [45] sowie JP 6.07 [46].