

DIN ISO 11040-6



ICS 11.040.25

**Vorgefüllte Spritzen –
Teil 6: Spritzenzylinder aus Kunststoff für Injektionspräparate und
sterilisierte, für die Abfüllung vorgefertigte Spritzen (ISO 11040-6:2019)**

Prefilled syringes –
Part 6: Plastic barrels for injectables and sterilized subassembled syringes ready for filling
(ISO 11040-6:2019)

Seringues préremplies –
Partie 6: Cylindres en plastique pour produits injectables et seringues pré-assemblées
stérilisées préremplissables (ISO 11040-6:2019)

Gesamtumfang 67 Seiten

DIN-Normenausschuss Medizin (NAMed)

Inhalt

	Seite
Nationales Vorwort	6
Nationaler Anhang NA (informativ) Literaturhinweise	8
Vorwort	10
Einleitung	12
1 Anwendungsbereich	14
2 Normative Verweisungen	14
3 Begriffe	14
4 Allgemeine Anforderungen	16
4.1 Qualitätsmanagementsysteme	16
4.2 Prüfung	16
4.3 Dokumentation	16
5 Maße und Bezeichnungen	17
5.1 Ausführung inklusive Maße	17
5.2 Anforderungen an die Gestaltung	20
5.2.1 Kopfausführung	20
5.2.2 Totvolumen	20
5.2.3 Funktionsprüfung des Luer-Kegels/der Luer-Lock-Verbindung	20
5.2.4 Bruchfestigkeit des Flansches	20
5.2.5 Bruchfestigkeit der Spritzenspitze	20
6 Anforderungen	20
6.1 Allgemeines	20
6.2 Werkstoff	21
6.2.1 Allgemeines	21
6.2.2 Meldepflicht bei Änderung an Polymeren	21
6.2.3 Kanüle	21
6.2.4 Verschlusssystem	22
6.2.5 Integrität des Verschlusssystems	23
6.3 Physikalische Anforderungen	23
6.3.1 Sterilisation	23
6.3.2 Klarheit und Transparenz	23
6.3.3 Partikelkontamination	24
6.3.4 Gleitmittel	24
6.4 Chemische Anforderungen	24
6.5 Endotoxine und biologische Anforderungen	25
7 Graduierung	25
8 Verpackung und Etikettierung	25
Anhang A (informativ) Beispiele für Typen von sterilisierten und vormontierten Spritzen zur	
Abfüllung	26
A.1 Komponenten	26
A.2 Beschreibung von Verschlusssystemen	28
A.2.1 Allgemeines	28
A.2.2 Verschlüsse für Spritzen mit Luer-Kegel nach ISO 80369-7	28
A.2.3 Verschlüsse für Spritzen mit Luer-Lock-Adapter nach ISO 80369-7	28
A.2.4 Verschlüsse für Spritzen mit integriertem Luer-Lock nach ISO 80369-7	28
A.2.5 Spritze mit fest eingesetzter Kanüle	28
Anhang B (informativ) Kopfausführungen	29
Anhang C (normativ) Prüfverfahren für Spritzenzylinder	31
C.1 Bruchfestigkeit des Flansches	31
C.1.1 Kurzbeschreibung	31
C.1.2 Werkstoffe	31
C.1.3 Prüfeinrichtung	31

C.1.4	Vorbereitung und Aufbewahrung der Prüfproben	32
C.1.5	Durchführung	33
C.1.6	Angabe der Ergebnisse	34
C.1.7	Prüfbericht	34
C.2	Bruchfestigkeit des Luer-Kegels	34
C.2.1	Kurzbeschreibung	34
C.2.2	Werkstoffe	35
C.2.3	Prüfeinrichtung	35
C.2.4	Durchführung	35
C.2.5	Angabe der Ergebnisse	36
C.2.6	Prüfbericht	36
Anhang D (informativ) Probenvorbereitung für die Endotoxin- und Partikelbestimmung		37
D.1	Endotoxine	37
D.1.1	Allgemeines	37
D.1.2	Werkstoffe und Ausrüstung	37
D.1.3	Durchführung	37
D.2	Partikel	38
D.2.1	Allgemeines	38
D.2.2	Werkstoffe und Ausrüstung	38
D.2.3	Durchführung	38
Anhang E (informativ) Beurteilung der Silikonisierung der Spritzen mit dem Prüfverfahren zur Gleitkraft		41
E.1	Zweck	41
E.2	Werkstoffe	41
E.3	Prüfeinrichtung	41
E.4	Durchführung	41
E.5	Prüfbericht	43
Anhang F (informativ) Prüfung der Kanülen-Durchstechkraft		44
F.1	Kurzbeschreibung	44
F.2	Prüfeinrichtung	44
F.3	Werkstoffe	44
F.4	Durchführung	44
F.5	Prüfbericht	46
Anhang G (normativ) Prüfverfahren für Spritzenverschlussysteme		47
G.1	Kanülen-Auszugskraft	47
G.1.1	Kurzbeschreibung	47
G.1.2	Werkstoffe	47
G.1.3	Prüfeinrichtung	47
G.1.4	Vorbereitung und Aufbewahrung der Prüfproben	47
G.1.5	Durchführung	47
G.1.6	Angabe der Ergebnisse	48
G.1.7	Prüfbericht	49
G.2	Prüfung des Spritzenverschlussystems auf Flüssigkeitsleckage	49
G.2.1	Kurzbeschreibung	49
G.2.2	Reagenzien und Materialien	49
G.2.3	Prüfeinrichtung	49
G.2.4	Vorbereitung und Aufbewahrung der Prüfproben	50
G.2.5	Durchführung	50
G.2.6	Angabe der Ergebnisse	51
G.2.7	Prüfbericht	51
G.3	Auszugskraft des Luer-Lock-Adapterkragens	52
G.3.1	Kurzbeschreibung	52
G.3.2	Werkstoffe	53
G.3.3	Prüfeinrichtung	53
G.3.4	Vorbereitung und Aufbewahrung der Prüfproben	53
G.3.5	Durchführung	53
G.3.6	Angabe der Ergebnisse	54

G.3.7	Prüfbericht	54
G.4	Drehmomentwiderstand des Luer-Lock-Adapterkragens	54
G.4.1	Kurzbeschreibung	54
G.4.2	Werkstoffe	54
G.4.3	Prüfeinrichtung	55
G.4.4	Vorbereitung und Aufbewahrung der Prüfproben und Prüfstücke	55
G.4.5	Durchführung	56
G.4.6	Angabe der Ergebnisse	56
G.4.7	Prüfbericht	56
G.5	Losdrehmoment einer festen Luer-Lock-Spitzenkappe	56
G.5.1	Kurzbeschreibung	56
G.5.2	Werkstoffe	56
G.5.3	Prüfeinrichtung	57
G.5.4	Vorbereitung und Aufbewahrung der Prüfproben und Prüfstücke	57
G.5.5	Durchführung	57
G.5.6	Angabe der Ergebnisse	57
G.5.7	Prüfbericht	57
G.6	Auszugskraft der Spitzenkappe oder des Kanülenschutzes	58
G.6.1	Verfahren 1	58
G.6.2	Verfahren 2	60
Anhang H	(informativ) Dichtheitsprüfung mit Farbstofflösung	63
H.1	Allgemeines	63
H.2	Kurzbeschreibung	63
H.3	Prüfeinrichtung, Geräte und Reagenzien	63
H.4	Vorbereitung und Aufbewahrung der Prüfproben und Prüfstücke	64
H.5	Durchführung	64
H.6	Prüfbericht	64
Anhang I	(informativ) Anleitung zu Werkstoffen	65
Literaturhinweise		66

Bilder

Bild 1	— Typisches Beispiel eines Spritzenzylinders und einer Polymerfingerauflage für eine vorgefüllte Spritze	18
Bild A.1	— Beispiele für sterilisierte und vormontierte Spritzen zur Abfüllung inklusive Komponenten von Verschlusssystemen	27
Bild B.1	— Form A: Kopfausführung eines Spritzenzylinders für Spritzen mit fest eingesetzter Kanüle	29
Bild B.2	— Form B: Kopfausführung eines Spritzenzylinders mit einem 6 %-Luer-Kegel nach ISO 80369-7	29
Bild B.3	— Form C: Kopfausführung eines Spritzenzylinders mit einem 6 %-Luer-Kegel für Luer-Lock nach ISO 80369-7	30
Bild B.4	— Form D: Kopfausführung eines Spritzenzylinders mit einem integrierten Luer-Lock nach ISO 80369-7	30
Bild C.1	— Beispiel eines Spritzenhalters	32
Bild C.2	— Positionierung von Spritzenzylinder und Belastungsstab	33
Bild C.3	— Beispiel für ein Kraft-Weg-Diagramm	34
Bild C.4	— Beispiel für eine Zug- und Druckprüfmaschine inklusive Halter mit eingespanntem Spritzenzylinder	35
Bild E.1	— Beispielhafte Darstellung der Gleitkraft-Charakteristik	42
Bild F.1	— Phasen des Durchdringungsprozesses	45
Bild F.2	— Beispiel für ein Kraft-Weg-Diagramm	46
Bild G.1	— Position der Prüfprobe in der Zugprüfmaschine	48
Bild G.2	— Beispiele für Prüfgeräte für die Prüfung des Verschlusssystems auf Flüssigkeitsleckage	52

Bild G.3 — Beispiel für ein Prüfgerät zur Bestimmung der Auszugskraft des Luer-Lock-Adapterkragens	53
Bild G.4 — Beispiel für ein Prüfgerät mit rotierbarem Spritzenhalter zur Bestimmung des Drehmomentwiderstands des Luer-Lock-Adapterkragens	55
Bild G.5 — Beispiel für ein Prüfgerät zur Bestimmung des Losdrehmoments zum Abdrehen der festen Luer-Lock-Spitzenkappe	58
Bild G.6 — Beispiele für Prüfgeräte zur Bestimmung der Auszugskraft der Spitzenkappe oder des Kanülenschutzes — Verfahren 1	60
Bild G.7 — Beispiele für Prüfgeräte zur Bestimmung der Auszugskraft der Spitzenkappe oder des Kanülenschutzes — Verfahren 2	62

Tabellen

Tabelle 1 — Zylindermaße	19
Tabelle C.1 — Beispiele für die Maße von Spritzenhalter und Belastungsstab	31
Tabelle G.1 — Beziehung zwischen Innendurchmesser des Spritzenzylinders und der Prüfkraft	50
Tabelle I.1 — Codierung von Polymerwerkstoffen	65

Nationales Vorwort

Dieses Dokument enthält die deutsche Übersetzung der Internationalen Norm ISO 11040-6:2019, die vom Technischen Komitee ISO/TC 76 „Transfusion, infusion and injection, and blood processing equipment for medical and pharmaceutical use“ erarbeitet wurde, dessen Sekretariat von DIN (Deutschland) gehalten wird.

Das zuständige deutsche Normungsgremium ist der Arbeitsausschuss NA 063-02-03 AA „Verpackungssysteme für die Befüllung und Applikation von medizinischen Produkten“ im DIN-Normenausschuss Medizin (NAMed).

Diese Norm enthält neben den gesetzlichen Einheiten auch die Einheit inch/ in, die in Deutschland nicht zugelassen ist. Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die Anwendung dieser Einheit im nationalen amtlichen und geschäftlichen Verkehr auf Grund des Gesetzes über Einheiten im Messwesen und die Zeitbestimmung (EinhZeitG) nicht zulässig ist. Die Angabe dieser Einheit dient lediglich als Hilfe im amtlichen und geschäftlichen Verkehr (z. B. bei Einfuhr und Ausfuhr) mit solchen Staaten, die diese Einheit anwenden.

Umrechnung:

Nicht zugelassene Einheit	Zugelassene Einheit	Umrechnung
in (inch)	mm	1 inch = 25,4 mm

Für die in diesem Dokument zitierten Dokumente wird im Folgenden auf die entsprechenden deutschen Dokumente hingewiesen:

ISO 2859-1	siehe	DIN ISO 2859-1
ISO 3826-1	siehe	DIN EN ISO 3826-1
ISO 3951-1	siehe	DIN ISO 3951-1
ISO 7864:2016	siehe	DIN EN ISO 7864:2016-12
ISO 7886-1	siehe	DIN EN ISO 7886-1
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 11040-4	siehe	DIN ISO 11040-4
ISO 11040-5	siehe	DIN ISO 11040-5
ISO 11040-7	siehe	DIN ISO 11040-7
ISO 11135	siehe	DIN EN ISO 11135
ISO 11137 (all parts)	siehe	DIN EN ISO 11137 (alle Teile)
ISO 13485	siehe	DIN EN ISO 13485
ISO 13926-2	siehe	DIN ISO 13926-2
ISO 14644-1	siehe	DIN EN ISO 14644-1
ISO 14937	siehe	DIN EN ISO 14937
ISO 14971	siehe	DIN EN ISO 14971

ISO 15378	siehe	DIN EN ISO 15378
ISO 15747	siehe	DIN EN ISO 15747
ISO 17665-1	siehe	DIN EN ISO 17665-1
ISO 80369-1	siehe	DIN EN ISO 80369-1
ISO 80369-7	siehe	DIN EN ISO 80369-7
ISO 80369-20	siehe	DIN EN ISO 80369-20

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

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

DIN EN ISO 3826-1, *Kunststoffbeutel für menschliches Blut und Blutbestandteile — Teil 1: Konventionelle Beutel*

DIN EN ISO 7864:2016-12, *Sterile Injektionskanülen für den Einmalgebrauch — Anforderungen und Prüfverfahren (ISO 7864:2016); Deutsche Fassung EN ISO 7864:2016*

DIN EN ISO 7886-1, *Sterile Einmalspritzen für medizinische Zwecke — Teil 1: Spritzen zum manuellen Gebrauch*

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, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Ethylenoxid — 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 13485, *Medizinprodukte — Qualitätsmanagementsysteme — Anforderungen für regulatorische Zwecke*

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 14971, *Medizinprodukte — Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte*

DIN EN ISO 15378, *Primärpackmittel für Arzneimittel — Besondere Anforderungen für die Anwendung von ISO 9001:2015 entsprechend der Guten Herstellungspraxis (GMP)*

DIN EN ISO 15747, *Kunststoffbehältnisse für intravenöse Injektionen*

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 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 EN ISO 80369-20, *Verbindungsstücke mit kleinem Durchmesser für Flüssigkeiten und Gase in medizinischen Anwendungen — Teil 20: Allgemeine Prüfverfahren*

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 für die Stichprobenprüfung anhand quantitativer Merkmale (Variablenprüfung) — Teil 1: Spezifikation für Einfach-Stichprobenanweisungen für losweise Prüfung, geordnet nach der annehmbaren Qualitätsgrenzlage (AQL) für ein einfaches Qualitätsmerkmal und einfache AQL*

DIN ISO 11040-4, *Vorgefüllte Spritzen — Teil 4: Spritzenzylinder aus Glas für Injektionspräparate und sterilisierte und vormontierte Spritzen zur Abfüllung*

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

DIN ISO 11040-7, *Vorgefüllte Spritzen — Teil 7: Verpackungssysteme für sterilisierte und vormontierte Spritzen zur Abfüllung*

DIN ISO 13926-2, *Pen-Systeme — Teil 2: Kolbenstopfen für Pen-Injektoren zur medizinischen Verwendung*

Vorwort

ISO (die Internationale Organisation für Normung) ist eine weltweite Vereinigung nationaler Normungsinstitute (ISO-Mitgliedsorganisationen). Die Erstellung von Internationalen Normen wird üblicherweise von Technischen Komitees von ISO 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 staatliche und nichtstaatliche Organisationen, die in engem Kontakt mit ISO stehen, nehmen ebenfalls an der Arbeit teil. ISO arbeitet bei allen elektrotechnischen Normungsthemen eng mit der Internationalen Elektrotechnischen Kommission (IEC) 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. Es sollten insbesondere die unterschiedlichen Annahmekriterien für die verschiedenen ISO-Dokumentenarten 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 erhaltenen Patenterklärungen (siehe www.iso.org/patents).

Jeder in diesem Dokument verwendete Handelsname dient nur zur Unterrichtung der Anwender und bedeutet keine Anerkennung.

Für eine Erläuterung des freiwilligen Charakters von Normen, der Bedeutung ISO-spezifischer Begriffe und Ausdrücke in Bezug auf Konformitätsbewertungen sowie Informationen darüber, wie ISO die Grundsätze der Welthandelsorganisation (WTO, en: World Trade Organization) hinsichtlich technischer Handelshemmnisse (TBT, en: Technical Barriers to Trade) berücksichtigt, siehe www.iso.org/iso/foreword.html.

Dieses Dokument wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 76, *Transfusion, infusion and injection, and blood processing equipment for medical and pharmaceutical use* erarbeitet.

Diese zweite Ausgabe ersetzt die erste Ausgabe (ISO 11040-6:2012), die technisch überarbeitet wurde. Die wesentlichen Änderungen im Vergleich zur Vorgängerausgabe sind folgende:

- Anwendungsbereich wurde durch Hinzunahme sterilisierter und vormontierter Spritzen zur Abfüllung erweitert; die relevanten Anforderungen und Prüfverfahren wurden aufgenommen;
- 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 Spitze (Kegel oder Kopf mit fest eingesetzter Kanüle), und
 - Hinzufügen von Anforderungen an die Silikonisierung.

Eine Auflistung aller Teile der Normenreihe ISO 11040 ist auf der ISO-Internetseite abrufbar.

Rückmeldungen oder Fragen zu diesem Dokument sollten an das jeweilige nationale Normungsinstitut des Anwenders gerichtet werden. Eine vollständige Auflistung dieser Institute ist unter www.iso.org/members.html zu finden.

Einleitung

Ampullen und Injektionsflaschen wurden hauptsächlich als Primärpackmittel zur Verabreichung von Injektionspräparaten verwendet. Für die Injektion der flüssigen Medizinprodukte in diesen Behältern wird jedoch außerdem eine mit der entsprechenden Injektionskanüle kombinierte Injektionsspritze benötigt. Dazu muss das Medizinprodukt vor seiner endgültigen Anwendung in die Injektionsspritze überführt werden. Dieses Verfahren ist nicht nur zeitaufwendig, sondern kann auch leicht zu Verwechslungen und potentiellen Kontaminationen führen.

Zusammen mit den geeigneten Dichtungselementen stellen vorgefüllte Einmalspritzen nach diesem Dokument ein sicheres System für den Transport, die Lagerung und die Verabreichung der Medizin dar. Aufgrund der verhältnismäßig einfachen Handhabung ermöglichen sie eine schnelle Injektion der enthaltenen Medizinprodukte.

Solche vorgefüllten Spritzen erlauben 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.

In jüngster Zeit wurden technische Entwicklungen gemacht, um vorgefüllte Spritzen auf der Basis von Polymeren als Werkstoff für den Zylinder eines vorgefüllten Spritzensystems anbieten zu können. Diese Entwicklungen wurden durch Fortschritte in der Polymerwissenschaft und der Einführung neuartiger Polymere angetrieben.

Dieses Dokument kann auch von Ingenieuren als Grundlage für die Entwicklung und das Inverkehrbringen von genormten Füllungen und Verarbeitungsausrüstung verwendet werden, z. B. sogenannte Nest-und-Schale-Zusammenstellungen. Die Hersteller von Füllgeräten und Verarbeitungszubehör können dieses Dokument anwenden, um einen bestimmten Einheitlichkeitsgrad in Hinblick auf die Ausführung dieser normierten Ausrüstungsgegenstände zu erreichen.

Basierend auf den Maßen der vorgefüllten Spritzen können entsprechende Bestandteile wie Gummistopfen, Spitzenkappen, Kanülenschutz und andere Verschlusssysteme ebenfalls genormt sein. In Verbindung mit den geeigneten Abdichtungselementen bilden sie ein System für die (parenterale) Anwendung von Injektionspräparaten. Es wird empfohlen, sich an den Anbieter von Komponente und System zur Verifizierung der Komponentenkompatibilität zu wenden, z. B. für silikonfreie oder gleitmittelfreie Systeme oder wenn eine bestimmte Abstimmung der Komponenten erforderlich ist. Die Hersteller von Abfüllmaschinen können dieses Dokument verwenden, um einen gewissen Grad an Vereinheitlichung für die Ausstattung dieser Maschinen zu erreichen.

Bei sterilisierten und vormontierten Spritzen zur Abfüllung liegt die Verantwortung für die Verarbeitungsschritte, die für das Injektionspräparat relevant sind, beim Hersteller¹. Nach der Montage des Kanülenschutzes auf die Spritzen mit fest eingesetzter Kanüle bzw. Spitzenkappe bei der Luer-Kegel-Version werden die vormontierten Spritzen in 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. Bei Polymerspritzen können verschiedene Sterilisationsverfahren angewandt werden, z. B. Sterilisation mit Gammastrahlen, Elektronenstrahlen, Röntgenbestrahlung, feuchter Hitze (Autoklav), Ethylenoxid.

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

1 Die Reinigung nach dem Spritzgießen zur Verringerung der Endotoxine kann ausgelassen werden, sofern das Gießen, Zusammenbauen und Verpacken in das abgedichtete Sterilbarrieresystem (Nest und Schale) in einem überwachten Reinraum (ISO 14644) erfolgt und von einer mikrobiellen Reinraumüberwachung begleitet wird.

Verträglichkeitsprüfungen mit den gewünschten Arzneimitteln werden auf Verantwortung des Zulassungsinhabers vor der endgültigen Zulassung durchgeführt. Dies wird in ISO 11040-8 beschrieben.

ANMERKUNG Primärpackmittel sind Bestandteil von Medizinprodukten. Folglich gelten die aktuellen Regeln der Guten Herstellungspraxis (cGMP, en: current Good Manufacturing Practise) für die Herstellung dieser Bestandteile (z. B. ISO 15378).

1 Anwendungsbereich

Dieses Dokument legt Werkstoffe, Maße, Qualität und Leistungsanforderungen sowie Prüfverfahren für Polymerzylinder und sterilisierte und vormontierte Spritzen zur Abfüllung fest, die nur zur einmaligen Verwendung bestimmt sind.

Dieses Dokument legt darüber hinaus die Komponenten fest, die Bestandteil der sterilisierten und vormontierten Spritze zur Abfüllung sind.

Polymerzylinder sowie sterilisierte und vormontierte Spritzen zur Abfüllung nach diesem Dokument sind nur zur einmaligen Verwendung bestimmt.

Die Komponenten zur Komplettierung der vormontierten Spritze, wie Stopfen und Kolben, sind nicht in diesem Dokument festgelegt.

Vorgefüllte Spritzen können in spezieller und eigens konzipierter Verarbeitungsausrüstung wie Inline-Formen und Abfüllen hergestellt werden. Dieses Dokument gilt nicht für solche speziellen vorgefüllten Spritzen, kann jedoch auch auf sie angewandt werden.

2 Normative Verweisungen

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

ISO 7864:2016, *Sterile hypodermic needles for single use — Requirements and test methods*

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

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

ISO 9626, *Stainless steel needle tubing for the manufacture of medical devices — Requirements and test methods*

ISO 10993-1, *Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and testing within a risk management process*

ISO 14971, *Medical devices — Application of risk management to medical devices*

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

ISO 80369-7, *Small-bore connectors for liquids and gases in healthcare applications — Part 7: Connectors for intravascular or hypodermic applications*

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die folgenden Begriffe.

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

- ISO Online Browsing Platform: verfügbar unter <https://www.iso.org/obp>
- IEC Electropedia: verfügbar unter <http://www.electropedia.org/>

3.1

Kunde

Unternehmen, das *Spritzenzylinder* (3.6) oder *sterilisierte und vormontierte Spritzen zur Abfüllung* (3.7) kauft, um sie weiterzuverarbeiten oder gegebenenfalls zu befüllen

3.2

Hersteller

Unternehmen, das die Herstellung der *Spritzenzylinder* (3.6) (Spritzenzylinder aus Kunststoff für Injektionspräparate) oder der *sterilisierten und vormontierten Spritzen zur Abfüllung* (3.7) durch den *Kunden* (3.1) 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

injektionsbereites Behältnissystem, das mit dem Injektionspräparat befüllt ist

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

3.5

Spritze mit fest eingesetzter Kanüle

Spritze mit einer im Spritzenzylinder integrierten Kanüle

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Fixierung kann durch Einspritzguss, Kleben oder andere Verbindungsverfahren erfolgen.

3.6

Spritzenzylinder

zylindrischer Polymerkörper 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.

3.7

sterilisierte und vormontierte Spritze zur Abfüllung

vormontierte Spritze, die vorbehandelt wurde und aus einem *Spritzenzylinder* (3.6) und einem Verschlusssystem besteht

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

- Spritzgießen;
- Einbauen/Silikonisierung der Kanüle;
- Auftragen eines Gleitmittels auf die Innenwandung des Spritzenzylinders;
- dichtes Verschließen der Spritze mit einem Verschlusssystem;
- 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 angegeben.

3.8

Spritzenverschlussystem

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

BEISPIEL Spitzenkappe, *Kanülenschutz* (3.3) manipulationssicherer Originalitätsverschluss.

4 Allgemeine Anforderungen

4.1 Qualitätsmanagementsysteme

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

ANMERKUNG 1 ISO 15378 enthält die Anforderungen an ein geeignetes Qualitätsmanagementsystem für Primärpackmittel für Medizinprodukte.

ANMERKUNG 2 ISO 14971 kann als Werkzeug zur Durchführung einer Risikobeurteilung verwendet werden.

ANMERKUNG 3 ISO 13485 kann als Werkzeug zur Konstruktionskontrolle in der Entwicklungsphase verwendet werden und enthält Anforderungen für ein geeignetes Qualitätsmanagementsystem.

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 ISO/IEC Guide 98-3), 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 ISO 3951 (alle Teile) angegeben.

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 Konformität mit den Anforderungen dieses Dokuments muss dokumentiert werden.

4.3.2 Die gesamte Dokumentation muss für eine festgelegte Zeitspanne aufbewahrt werden. Bei der Aufbewahrungsdauer müssen Faktoren wie regulatorische Anforderungen, Verfallsdatum und Rückverfolgbarkeit berücksichtigt werden.

4.3.3 Die Dokumentation der Konformität mit den 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.

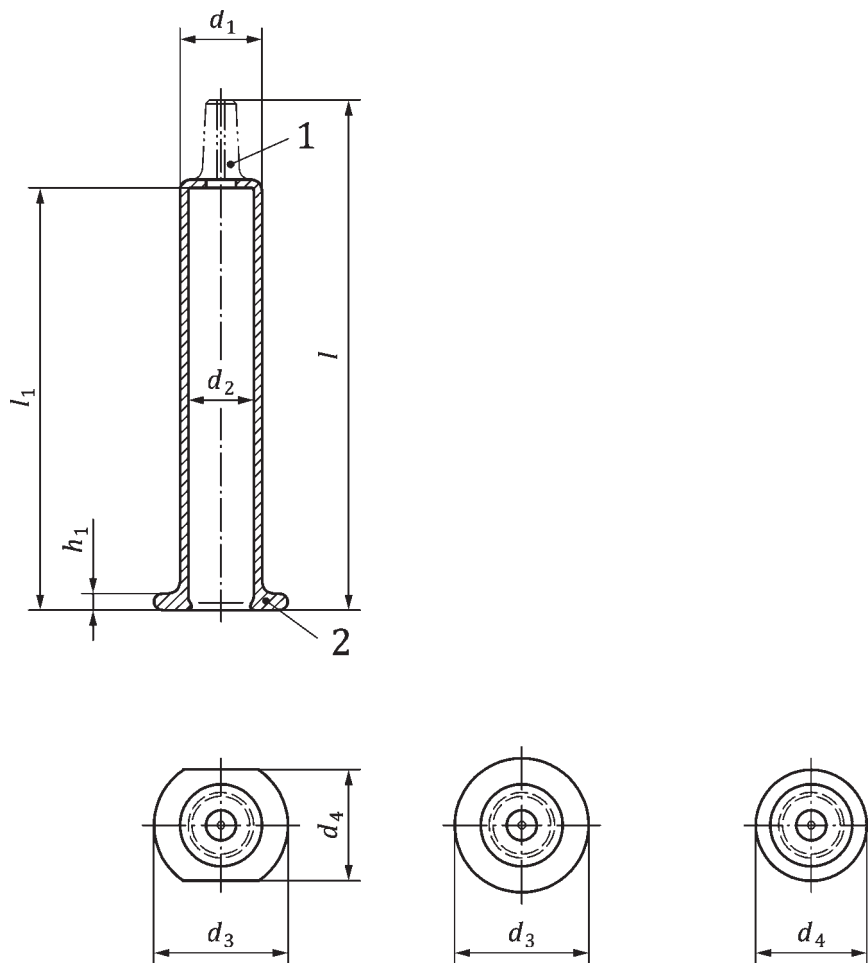
5 Maße und Bezeichnungen

5.1 Ausführung inklusive Maße

5.1.1 Die Maße der Spritzenzylinder müssen den Vorgaben in Bild 1 und Tabelle 1 entsprechen.

Die Art der Kopfausführung muss zwischen dem Hersteller und dem Kunden vereinbart werden. Für die Ausführung mit Luer-Spitze und Luer-Lock gelten ISO 80369-1 und ISO 80369-7.

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



Legende

1 vorderes Ende

2 hinteres Ende

ANMERKUNG 1 Die Kanten können leicht abgerundet sein.

ANMERKUNG 2 Die Ausführung der Fingerauflage wird zwischen dem Hersteller und dem Kunden vereinbart.

Bild 1 — Typisches Beispiel eines Spritzenzylinders und einer Polymerfingerauflage für eine vorgefüllte Spritze

Die Maße des Spritzenzylinders müssen mit Bild 1 und Tabelle 1 übereinstimmen. Dort werden erforderlichen Mindestmaße angegeben. Je nach Anwendung sollten andere Maße zwischen Hersteller und Kunde vereinbart werden. Kopfausführungen von Polymerzylindern sind in Anhang B abgebildet.

Wenn besondere Anforderungen vorliegen, die häufig vorkommt, wenn eine Spritze zusammen mit Injektionsapparaten verwendet wird, wird empfohlen, dass diese Anforderungen zwischen dem Anbieter und dem Kunden abgestimmt werden.

Tabelle 1 — Zylindermaße

Maße in Millimeter

Nenn- volumen ml	Grenzabmaße der Nennmaße						
	d_1	d_2^a	l	l_1	h_1	d_3	d_4
0,5	6,8 bis 8,2 ± 0,1 6,8 bis 9,7 ± 0,1 ^b	4,6 bis 4,8 ± 0,1	57,0 bis 64,8 ± 0,2	47,5 bis 54,1 ± 0,2	1,8 bis 2,1 ± 0,1	13,4 bis 13,8 ± 0,1	10,5 bis 11,0 ± 0,1
1 ^c	8,1 bis 9,7 ± 0,1	6,3 bis 6,5 ± 0,1	64,0 bis 64,5 ± 0,2	54,0 bis 54,5 ± 0,2	1,9 bis 2,3 ± 0,1	13,7 bis 13,8 ± 0,1	10,5 bis 11,0 ± 0,1
1 ^d	10,8 bis 11,4 ± 0,1	8,5 bis 8,75 ± 0,1	45,9 bis 46,9 ± 0,2	35,2 bis 35,9 ± 0,2	1,9 bis 2,3 ± 0,1	17,75 ± 0,1	14,70 ± 0,1
2,25	10,8 bis 11,4 ± 0,1	8,5 bis 8,75 ± 0,1	64,4 bis 66,8 ± 0,2	53,9 bis 54,6 ± 0,2	1,9 bis 2,3 ± 0,1	17,75 ± 0,1	14,70 ± 0,1
3	10,8 bis 11,6 ± 0,1	8,5 bis 8,75 ± 0,1	82,4 bis 84,6 ± 0,2	71,7 bis 72,4 ± 0,2	1,9 bis 2,3 ± 0,1	17,75 ± 0,1	14,70 ± 0,1
5	14,4 bis 15,0 ± 0,1	11,7 bis 12,2 ± 0,1	76,5 bis 80,0 ± 0,2	64,3 bis 66,7 ± 0,2	2,0 bis 3,1 ± 0,15	22,9 bis 23,1 ± 0,1	19,40 bis 19,9 ± 0,1
10	16,6 bis 18,0 ± 0,1	14,1 bis 14,7 ± 0,1	97,7 bis 100,5 ± 0,3	86,2 bis 87,3 ± 0,2	2,0 bis 3,1 ± 0,15	26,9 bis 27,4 ± 0,1	21,50 bis 21,9 ± 0,1
20	21,2 bis 22,7 ± 0,15	18,2 bis 19,1 ± 0,15	107,3 bis 120,2 ± 0,3	95,6 bis 109,1 ± 0,2	2,0 bis 3,1 ± 0,15	32,25 bis 39,0 ± 0,15	25,15 bis 26,1 ± 0,15
50	29,2 bis 32,3 ± 0,2	26,4 bis 29,3 ± 0,2	128,8 bis 151,2 ^e ± 0,5	118,7 bis 128,2 ^e ± 0,5	2,0 bis 3,5 ± 0,2	45,00 bis 50,1 ± 0,2	33,2 bis 39,10 ± 0,2
100	35,2 bis 35,5 ± 0,2	31,8 bis 32,2 ± 0,2	169,8 ± 0,5	156,4 ± 0,5	2,7 bis 3,1 ± 0,2	47,65 ± 0,2	41,45 ± 0,2
^a Für die Spezifikation des Innendurchmessers muss die Spezifikation der Kolbenstange in Bezug auf Lösekraft und Gleitkraft sowie Dichtheit von Kolbenstange und Zylinder berücksichtigt werden. Die Größe des Innendurchmessers hängt auch vom Polymerwerkstoff ab. ^b Dieser Bereich ist für Zylinder mit einem integrierten Luer-Lock vorgesehen. ^c Lange Ausführung. ^d Kurz- oder Standardausführung. ^e Dieser Bereich ist zur Berücksichtigung bestimmter Anwendungen wie Pumpen und Injektoren erforderlich.							

5.2 Anforderungen an die Gestaltung

5.2.1 Kopfausführung

Die Art der Kopfausführung muss zwischen dem Anbieter der Zylinderkomponente und dem Kunden vereinbart werden. Der Kunde muss für das Abfüllen und Fertigstellen der vorgefüllten Polymerspritze verantwortlich sein. Für die Ausführung mit Luer-Spitze und mit Luer-Lock gilt ISO 80369-7. Anhang B enthält bestimmte Beispiele für Kopfausführungen.

5.2.2 Totvolumen

Bei Prüfungen in Kombination mit dem gewählten Kolbenstopfen muss das Totvolumen in Zylinder und Spitze bei vollständig eingeschobenem Kolbenstopfen nach ISO 7886-1 bestimmt werden. Die Spezifikation sollte zwischen dem Hersteller und dem Kunden vereinbart werden.

5.2.3 Funktionsprüfung des Luer-Kegels/der Luer-Lock-Verbindung

Die funktionelle Leistung der vorgefüllten Spritzenzylinder aus Polymer hinsichtlich der Luer-Spitze oder der Luer-Lock-Verbindung muss durch eine Leistungsprüfung nach ISO 80369-7 nachgewiesen werden.

5.2.4 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 muss nach C.1 bestimmt werden.

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 kann zur Simulation spezifischer Gebrauchsbedingungen des Spritzensystems angepasst werden, z. B. der Verwendung in Autoinjektoren.

5.2.5 Bruchfestigkeit der Spritzenspitze

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

Die Bruchfestigkeit der Spritzenspitze muss nach C.2 bestimmt werden.

Der Durchmesser der Spritzenhalter nach Bild C.4 muss auf den in Tabelle C.1 angegebenen Außendurchmesser der Spritze angepasst werden.

ANMERKUNG Das Prüfverfahren für die Bruchfestigkeit der Spritzenspitze 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 kann zur Simulation spezifischer Gebrauchsbedingungen des Spritzensystems angepasst werden, z. B. der Verwendung in Autoinjektoren.

6 Anforderungen

6.1 Allgemeines

Der Anbieter der Zylinderkomponente und der für die Abfüllung und Fertigstellung der vorgefüllten Kunststoffspritze verantwortliche Kunde werden auf die geltenden Leistungsanforderungen in Monographien, z. B. dem Europäischen Arzneibuch (Ph. Eur.), dem Arzneibuch der Vereinigten Staaten von Amerika (USP) oder dem japanischen Arzneibuch (JP) hingewiesen.

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

ANMERKUNG ISO 15378 und ISO 13485 enthalten Anforderungen an ein geeignetes Qualitätsmanagementsystem für Primärpackmittel für Medizinprodukte.

6.2 Werkstoff

6.2.1 Allgemeines

Die folgenden Eigenschaften sollten bei der Wahl der Ausgangsstoffe oder Komponenten und der Konstruktion 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 im Hinblick auf die Fertigstellung der Abfüllung;
- h) Robustheit des Verschlusssystems während des Transports vom Hersteller zum Kunden.

Der Werkstoff muss die geeigneten Leistungseigenschaften, z. B. Sauerstoff- und Wasserdampfdurchlässigkeit aufweisen.

ANMERKUNG Für eine Anleitung zu den Werkstoffen sowie der Codierung von Polymerwerkstoffen siehe Anhang I.

6.2.2 Meldepflicht bei Änderung an Polymeren

Die Änderungskontroll- und Meldeverfahren müssen zwischen dem Unternehmen, das das Polymer in eine Spritze umwandelt, und dem pharmazeutischen Unternehmen, das diese für medizinische Injektionspräparate verwendet, erfolgen.

ANMERKUNG 1 Die Anforderungen werden in ISO 15378 und ISO 13485 angegeben.

ANMERKUNG 2 Es wird insbesondere auf die Änderungskontrollverfahren und dem Melden von Änderungen von Seiten des Rohstoffanbieters hingewiesen.

6.2.3 Kanüle

6.2.3.1 Falls die sterilisierte und vormontierte Spritze zur Abfüllung mit einer fest eingesetzten Kanüle geliefert wird, gelten die Anforderungen in 6.2.3.2 bis 6.2.3.5.

6.2.3.2 Die Kanüle muss hinsichtlich Werkstoff, Maßen und Ausführung die folgenden Anforderungen an die Ausführung erfüllen:

- Werkstoff und Maße des Kanülenrohrs müssen ISO 9626 entsprechen; für abgeschrägte Kanülen müssen Kanülenhersteller festlegen, wie die Funktionsprüfungen, insbesondere zur Steifigkeit und Bruchfestigkeit, auf Grundlage der nach ISO 14971 durchgeführten Risikobeurteilung angewendet werden;
- die Haftfestigkeit zwischen der Spritze und der Kanüle muss ISO 7864 entsprechen;