

DIN ISO 21881

ICS 11.080.30

**Sterilverpackungen für die Abfüllung vorgefertigter Karpulen
(ISO 21881:2019)**

Sterile packaged ready for filling glass cartridges (ISO 21881:2019)

Cartouches en verre préremplissables sous emballage stérile (ISO 21881:2019)

Gesamtumfang 35 Seiten

DIN-Normenausschuss Medizin (NAMed)

Inhalt

	Seite
Nationales Vorwort.....	4
Nationaler Anhang NA (informativ) Literaturhinweise	5
Vorwort	7
Einleitung	8
1 Anwendungsbereich.....	9
2 Normative Verweisungen	9
3 Begriffe	9
4 Qualitätsmanagementsystem	11
4.1 Allgemeines	11
4.2 Prüfung.....	11
5 Prozessbeschreibung und -anforderungen.....	11
5.1 Reinigung.....	11
5.2 Trocknung.....	12
5.3 Schmierung	12
5.4 Verschließen und Crimpen	12
5.5 Einsetzen des Kolbens	12
5.6 Verpackung.....	12
5.7 Sterilisation	12
6 Anforderungen an Produkte aus Glas	13
6.1 Allgemeines	13
6.2 Werkstoff	13
6.3 Maße.....	13
6.4 Partikel.....	13
6.4.1 Sichtbare Partikel.....	13
6.4.2 Mit dem bloßen Auge nicht sichtbare Partikel.....	13
6.5 Gehalt an bakteriellem Endotoxin.....	14
7 Anforderungen an Verpackungssysteme.....	14
7.1 Allgemeines	14
7.2 Nest-und-Tub-Konfiguration.....	15
7.3 Tray-Konfiguration	15
7.4 Nest	16
7.5 Tub und Tray.....	16
7.6 Zwischenlage	16
7.7 Siegelfolie	17
7.8 Schutzbeutel	17
7.9 Informationen, die vom Hersteller zur Verfügung gestellt werden müssen	18
8 Kennzeichnung des Tubs oder des Trays	18
9 Kennzeichnung.....	18
Anhang A (informativ) Tub-Design.....	19
Anhang B (informativ) Nstdesign.....	20
Anhang C (informativ) Tray-Design.....	21

Anhang D (normativ) Gleitkraft-Prüfverfahren zur Beurteilung der Gleitfähigkeit der Karpulen	22
D.1 Zweck	22
D.2 Werkstoffe	22
D.3 Geräte	22
D.4 Verfahren	22
Anhang E (informativ) Schematische Darstellung von Beispielen für die Ausrichtung von Tubs oder Trays im Schutzbeutel	24
Anhang F (normativ) Prüfung des Verschlusssystems auf Flüssigkeitsleckage	26
F.1 Kurzbeschreibung	26
F.2 Werkstoffe	26
F.3 Geräte	26
F.4 Verfahren	26
F.5 Angabe der Ergebnisse	27
Anhang G (informativ) Probenvorbereitung für die Endotoxin- und Partikelbestimmung	28
G.1 Endotoxine	28
G.1.1 Allgemeines	28
G.1.2 Werkstoffe und Ausrüstung	28
G.1.3 Verfahren	28
G.2 Partikel	29
G.2.1 Allgemeines	29
G.2.2 Werkstoffe und Ausrüstung	29
G.2.3 Verfahren	30
Anhang H (informativ) Produkt- und Verpackungskonfiguration	32
Literaturhinweise	35

Nationales Vorwort

Dieses Dokument enthält die deutsche Übersetzung der internationalen Norm ISO 21881:2019, 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).

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

ISO 720	siehe	DIN ISO 720
ISO 2859-1	siehe	DIN ISO 2859-1
ISO 3951 (all parts)	siehe	DIN ISO 3951 (alle Teile)
ISO 4802-1	siehe	DIN ISO 4802-1
ISO 4802-2	siehe	DIN ISO 4802-2
ISO 7000	siehe	DIN ISO 7000
ISO 8871-1	siehe	DIN EN ISO 8871-1
ISO 10993-7	siehe	DIN EN ISO 10993-7
ISO 11040-4:2015	siehe	DIN ISO 11040-4:2017-07
ISO 11135	siehe	DIN EN ISO 11135
ISO 11137 (all parts)	siehe	DIN EN ISO 11137 (alle Teile)
ISO 11138 (all parts)	siehe	DIN EN ISO 11138 (alle Teile)
ISO 11139	siehe	DIN EN ISO 11139
ISO 11140 (all parts)	siehe	DIN EN ISO 11140 (alle Teile)
ISO 11607-1	siehe	DIN EN ISO 11607-1
ISO 11608-3:2012	siehe	DIN EN ISO 11608-3:2013-01
ISO 13926-1:2018	siehe	DIN ISO 13926-1:2020-02
ISO 13926-3	siehe	DIN ISO 13926-3
ISO 14644-1	siehe	DIN EN ISO 14644-1
ISO 14937	siehe	DIN EN ISO 14937
ISO 15223-1	siehe	DIN EN ISO 15223-1
ISO 15378	siehe	DIN EN ISO 15378
ISO 17665-1	siehe	DIN EN ISO 17665-1

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

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 11138 (alle Teile), *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Biologische Indikatoren*

DIN EN ISO 11139, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Vokabular, das bei der Sterilisation und zugehöriger Ausrüstung sowie in Prozessnormen verwendet wird*

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

DIN EN ISO 11607-1, *Verpackungen für in der Endverpackung zu sterilisierende Medizinprodukte — Teil 1: Anforderungen an Materialien, Sterilbarrieresysteme und Verpackungssysteme*

DIN EN ISO 11608-3:2013-01, *Kanülenbasierte Injektionssysteme zur medizinischen Verwendung — Anforderungen und Prüfverfahren — Teil 3: Fertigbehälter*

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 15223-1, *Medizinprodukte — Bei Aufschriften von Medizinprodukten zu verwendende Symbole, Kennzeichnung und zu liefernde Informationen — Teil 1: Allgemeine Anforderungen*

DIN EN ISO 15378, *Primärpackmittel für Arzneimittel — Besondere Anforderungen für die Anwendung von ISO 9001:2015 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 ISO 720, *Glas — Wasserbeständigkeit von Glasgrieß bei 121 °C — Prüfverfahren und Klasseneinteilung*

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 (alle Teile), *Verfahren für die Stichprobenprüfung 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 7000, *Graphische Symbole auf Einrichtungen — Index und Übersicht*

DIN ISO 11040-4:2017-07, *Vorgefüllte Spritzen — Teil 4: Spritzenzylinder aus Glas für Injektionspräparate und sterilisierte und vormontierte Spritzen zur Abfüllung (ISO 11040-4:2015)*

DIN ISO 13926-1:2020-02, *Pen-Systeme — Teil 1: Glaszylinder für Pen-Injektoren zur medizinischen Verwendung (ISO 13926-1:2018)*

DIN ISO 13926-3, *Pen-Systeme — Teil 3: Dichtungen für Pen-Injektoren zur medizinischen Verwendung*

Vorwort

ISO (die Internationale Organisation für Normung) ist eine weltweite Vereinigung nationaler Normungsorganisationen (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 Themen 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.

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

In den vergangenen Jahren waren Verpackungshersteller aufgrund der immer akuter werdenden Nachfrage nach für die Abfüllung vorgefertigten Behältern in der Lage, bereits gereinigte und sterilisierte Behälter für die pharmazeutische Industrie zu produzieren. Diese Produktkategorie entstand etwa vor dreißig Jahren mit der Markteinführung von für die Abfüllung vorgefertigten Spritzen.

Erst seit Kurzem sind die sterilisierten, für die Abfüllung vorgefertigten Spritzen sowie das zugehörige Verpackungssystem durch ISO 11040-4 und ISO 11040-7 genormt. Diese beiden Internationalen Normen definieren die Leistungsanforderungen an die Spritzen aus Glas und an die zugehörigen Prüfverfahren sowie das für die Abfüllung vorgefertigte Verpackungssystem für diese Spritzen, und umfassen zudem die Prüfverfahren.

ISO 13926-1 legt das Design, die Maße, die Werkstoffe, die Leistung und die Prüfverfahren für Zylinder aus Glas mit Pen-Injektoren für den medizinischen Gebrauch fest.

Aufgrund der zunehmenden Marktpresenz von für die Abfüllung vorgefertigten Spritzen und der zugehörigen Vorteile dieses Produkts für die pharmazeutische Industrie begannen die Lieferanten von Verpackungsmaterialien, Systeme dieser Art für Karpulen zu entwickeln.

Durch die Verfügbarkeit von zwei Verpackungskonfigurationen sind für die Abfüllung vorgefertigte Karpulen aus Glas sowohl für die Verwendung in klinischen Prüfungen als auch in der Massenproduktion geeignet. Die Nest-und-Tub-Konfiguration ist für die Verwendung mit automatisierten Abfüllmaschinen ausgelegt, während die Tray-Konfiguration in der Regel für kleine, von Hand oder teilautomatisiert abgefüllte Chargen geeignet ist.

Die Dualität der Verpackungskonfigurationen erfordert eine Standardisierung der Produktionsprozesse, der Werkstoffqualität und der Analyseverfahren bei der Markteinführung dieser Produkte, damit die Entwicklung von zu stark individualisierten Prozessen vermieden wird.

1 Anwendungsbereich

Dieses Dokument legt die Merkmale von sterilen und für die Abfüllung vorgefertigten leeren Karpulen aus Glas für Injektionspräparate fest und umfasst auch die Mindestanforderungen an Werkstoffe, Verpackungssysteme und Analyseverfahren.

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 720, *Glass — Hydrolytic resistance of glass grains at 121 °C — Method of test and classification*

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

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

ISO 11138 (all parts), *Sterilization of health care products — Biological indicators*

ISO 11140 (all parts), *Sterilization of health care products — Chemical indicators*

ISO 11607-1, *Packaging for terminally sterilized medical devices — Part 1: Requirements for materials, sterile barrier systems and packaging systems*

ISO 11608-3:2012, *Needle-based injection systems for medical use — Requirements and test methods — Part 3: Finished containers*

ISO 13926-1:2018, *Pen systems — Part 1: Glass cylinders for pen-injectors for medical use*

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

Verschlusskappe

Bestandteil, der die *Dichtscheibe* (3.3) an der Kartusche befestigt

[QUELLE: ISO 11608-3:2012, 3.1]

3.2

Kunde

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

3.3

Dichtscheibe

Bestandteil, der das dem *Kolben* (3.9) gegenüberliegende Ende des Behälters verschließt

[QUELLE: ISO 11608-3:2012, 3.5]

3.4

Füllvolumen

90 % des Überlaufvolumens

[QUELLE: United States Pharmacopoeia Convention, USP <660>]

3.5

Zwischenlage

Vlies zur Abdeckung und zum Schutz der Karpulen

3.6

Hersteller

Unternehmen, das die Herstellung der für die Abfüllung vorgefertigten Karpulen durch den *Kunden* (3.2) durchführt oder anderweitig dafür verantwortlich ist

3.7

Nest

Kunststoffplatte mit einem festgelegten Lochmuster für die Platzierung der Karpulen

[QUELLE: ISO 11040-7:2015, 3.4, modifiziert — „Aufhängung der Spritzenkörper“ durch „Platzierung der Karpulen“ ersetzt]

3.8

Verpackungssystem

Kombination aus *Sterilbarrieresystem* (3.13) und *Schutzverpackung* (3.10)

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.192]

3.9

Kolben

Elastomer-Bestandteil, der das hintere Ende der Karpule verschließt

3.10

Schutzverpackung

Materialkonfiguration, die dafür ausgelegt ist, Schäden am *Sterilbarrieresystem* (3.13) und seinem Inhalt vom Zeitpunkt der Zusammenstellung bis zum Zeitpunkt des Gebrauchs zu verhindern

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.219]

3.11

Schutzbeutel

Kunststoffbeutel oder Versiegelung um das *Tub* (3.15) oder das *Tray* (3.14)

[QUELLE: ISO 11040-7:2015, 3.6, modifiziert — „Tray“ als zusätzliche Konfiguration hinzugefügt]

3.12

Siegelfolie

als mikrobielle Barriere dienendes Vlies zur Versiegelung des *Tubs* (3.15) oder des *Trays* (3.14)

[QUELLE: ISO 11040-7:2015, 3.7, modifiziert — „Tray“ als zusätzliche Konfiguration hinzugefügt]

3.13**Sterilbarrieresystem**

Mindestverpackung, die das Eintreten von Mikroorganismen verhindert und die aseptische Bereitstellung des Produktes am Ort der Verwendung ermöglicht

3.14**Tray**

Kunststoffbehälter mit optionalen Haltevorrichtungen für die Aufnahme einzelner Karpulen

3.15**Tub**

Kunststoffbehälter für die Aufnahme des befüllten *Nests* (3.7)

[QUELLE: ISO 11040-7:2015, 3.11]

4 Qualitätsmanagementsystem**4.1 Allgemeines**

Die nachstehend beschriebenen Prüfungen 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. Wenn das Messsystem benutzt wird, darf die Wiederhol- und Vergleichspräzision der Prüfeinrichtung nicht größer sein als der Bereich, der in den Erklärungen zur Präzision des Prüfverfahrens und zu systematischen Fehlern dokumentiert oder durch industrielle Ringversuche bestimmt wurde.

4.2.2 Die für die Auswahl und Prüfung der sterilen und für die Abfüllung vorgefertigten Karpulen oder deren Komponenten verwendeten Stichprobenpläne müssen in allen Verfahrensabschnitten 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.

5 Prozessbeschreibung und -anforderungen**5.1 Reinigung**

5.1.1 Die Reinigung ist der Prozess zur Reduzierung von Partikeln, Gleitmitteln oder anderen Kontaminationen von den „Bulkware“-Karpulen nach den Umform- Prozessschritten.

5.1.2 Das zum finalen Spülen verwendete Wasser muss den Spezifikationen von Wasser für Injektionen (WFI) entsprechen (siehe USP und/oder Ph.Eur).