

DIN EN ISO 21649



ICS 11.040.20

Entwurf

Einsprüche bis 2022-04-18
Vorgesehen als Ersatz für
DIN EN ISO 21649:2010-01

**Kanülenlose Injektionsgeräte zur medizinischen Anwendung –
Anforderungen und Prüfverfahren (ISO/DIS 21649:2022);
Deutsche und Englische Fassung prEN ISO 21649:2022**

Needle-free injection systems for medical use –
Requirements and test methods (ISO/DIS 21649:2022);
German and English version prEN ISO 21649:2022

Injecteurs sans aiguille à usage médical –
Exigences et méthodes d'essai (ISO/DIS 21649:2022);
Version allemande et anglaise prEN ISO 21649:2022

Anwendungswarnvermerk

Dieser Norm-Entwurf mit Erscheinungsdatum 2022-02-18 wird der Öffentlichkeit zur Prüfung und Stellungnahme vorgelegt.

Weil die beabsichtigte Norm von der vorliegenden Fassung abweichen kann, ist die Anwendung dieses Entwurfs besonders zu vereinbaren.

Stellungnahmen werden erbeten

- vorzugsweise online im Norm-Entwurfs-Portal von DIN unter www.din.de/go/entwuerfe bzw. für Norm-Entwürfe der DKE auch im Norm-Entwurfs-Portal der DKE unter www.entwuerfe.normenbibliothek.de, sofern dort wiedergegeben;
- oder als Datei per E-Mail an named@din.de möglichst in Form einer Tabelle. Die Vorlage dieser Tabelle kann im Internet unter www.din.de/go/stellungnahmen-norm-entwuerfe oder für Stellungnahmen zu Norm-Entwürfen der DKE unter www.dke.de/stellungnahme abgerufen werden;
- oder in Papierform an den DIN-Normenausschuss Medizin (NAMed), 10772 Berlin oder Am DIN-Platz, Burggrafenstr. 6, 10787 Berlin.

Die Empfänger dieses Norm-Entwurfs werden gebeten, mit ihren Kommentaren jegliche relevanten Patentrechte, die sie kennen, mitzuteilen und unterstützende Dokumentationen zur Verfügung zu stellen.

Gesamtumfang 94 Seiten

DIN-Normenausschuss Medizin (NAMed)

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 21649:2022) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 84 „Devices for administration of medicinal products and catheters“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 000 „Sectors“ erarbeitet, dessen Sekretariat von CEN gehalten wird.

Das zuständige nationale Normungsgremium ist der Arbeitsausschuss NA 063-02-01 AA „Injektionssysteme“ im DIN-Normenausschuss Medizin (NAMed).

Um Zweifelsfälle in der Übersetzung auszuschließen, ist die englische Originalfassung beigelegt. Die Nutzungsbedingungen für den deutschen Text des Norm-Entwurfes gelten gleichermaßen auch für den englischen Text.

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

ISO 7886-3:2020	siehe	DIN EN ISO 7886-3:2020-10
ISO 10993 (alle Teile)	siehe	DIN EN ISO 10993 (alle Teile)
ISO 11201	siehe	DIN EN ISO 11201
ISO 11202	siehe	DIN EN ISO 11202
ISO 11204	siehe	DIN EN ISO 11204
ISO 14155	siehe	DIN EN ISO 14155
ISO 14253-1	siehe	DIN EN ISO 14253-1
ISO 14971	siehe	DIN EN ISO 14971

Änderungen

Gegenüber DIN EN ISO 21649:2010-01 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

- a) Änderungen zur Aktualisierung des Dokuments, um es mit dem Ansatz und den Anforderungen der aktualisierten Normenreihe ISO 11608 in Einklang zu bringen. Dies beinhaltet:
 - Verwendung eines risikobasierten Ansatzes für Spezifikationen und Prüfungen;
 - Prüfung mit feuchter Wärme;
 - Wasser- und Staubintrusion;
 - Transport- und Lebensdauerprüfungen;
- b) Änderungen zur Berücksichtigung von Anforderungen für Massenimpfungen wie z. B.:
 - Anforderungen zur Verringerung des Potenzials für Kreuzkontaminationen, wie z. B. die Forderung nach einer Funktion zur Verhinderung der Wiederverwendung bzw. einer automatischen Deaktivierungsfunktion für den Patientenkontaktteil eines wiederverwendbaren/mehrmalig verwendbaren Produkts;
 - Berücksichtigung der Robustheitsanforderungen der WHO PQ-Spezifikation in dem Dokument, einschließlich der langfristigen wiederholten Verwendung und der Verwendung in rauen Umgebungen;
 - Aufnahme spezifischer Anforderungen und eines Prüfverfahrens für die mögliche Übertragung von Krankheitserregern zwischen Patienten;
- c) redaktionelle Überarbeitung der Norm.

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 7886-3:2020-10, *Sterile Einmalspritzen für medizinische Zwecke — Teil 3: Selbstblockierende Spritzen für die Injektion mit fixer Impfstoffdosis (ISO 7886-3:2020)*

DIN EN ISO 10993 (alle Teile), *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten*

DIN EN ISO 11201, *Akustik — Geräuschabstrahlung von Maschinen und Geräten — Bestimmung von Emissions-Schalldruckpegeln am Arbeitsplatz und an anderen festgelegten Orten in einem im Wesentlichen freien Schallfeld über einer reflektierenden Ebene mit vernachlässigbaren Umgebungskorrekturen (ISO 11201:2010)*

DIN EN ISO 11202, *Akustik — Geräuschabstrahlung von Maschinen und Geräten — Bestimmung von Emissions-Schalldruckpegeln am Arbeitsplatz und an anderen festgelegten Orten unter Anwendung angenäherter Umgebungskorrekturen (ISO 11202:2010 + Amd. 1:2021)*

DIN EN ISO 11204, *Akustik — Geräuschabstrahlung von Maschinen und Geräten — Bestimmung von Emissions-Schalldruckpegeln am Arbeitsplatz und an anderen festgelegten Orten unter Anwendung exakter Umgebungskorrekturen (ISO 11204:2010)*

DIN EN ISO 14155, *Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen — Gute klinische Praxis (ISO 14155:2020)*

DIN EN ISO 14253-1, *Geometrische Produktspezifikationen (GPS) — Prüfung von Werkstücken und Messgeräten durch Messen — Teil 1: Entscheidungsregeln für den Nachweis von Konformität oder Nichtkonformität mit Spezifikationen (ISO 14253-1:2017)*

DIN EN ISO 14971, *Medizinprodukte — Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte (ISO 14971:2019)*

Kanülenlose Injektionsgeräte zur medizinischen Anwendung – Anforderungen und Prüfverfahren (ISO/DIS 21649:2022)

Needle-free injection systems for medical use – Requirements and test methods (ISO/DIS 21649:2022)

Injecteurs sans aiguille à usage médical – Exigences et méthodes d'essai (ISO/DIS 21649:2022)

Inhalt

	Seite
Europäisches Vorwort	4
Vorwort	5
Einleitung	7
1 Anwendungsbereich	9
2 Normative Verweisungen	9
3 Begriffe	10
4 Symbole und Abkürzungen	12
5 Anforderungen	13
5.1 Allgemeine Anforderungen	13
5.2 Anforderungen an die Geräuscentwicklung	15
5.3 Anforderungen an die Spezifikation der Dosiergenauigkeit	16
5.4 Gebrauchstauglichkeitsorientierte Entwicklung	16
5.5 Vorgehen bei der Risikoanalyse	16
5.6 Messunsicherheit und Übereinstimmung mit den Spezifikationen	16
5.7 Anforderungen an das Leistungsprofil	17
5.8 Prüfanforderungen	17
5.8.1 NFIS, die einem Normalklima sowie kühlen und heißen Umgebungen ausgesetzt wurden, sowie nach der Prüfung auf die angegebene Lebensdauer (Gebrauchsbedingungen) . . .	17
5.8.2 Lagerung in trockener Hitze – Vorbehandlung	18
5.8.3 Lagerung in feuchter Wärme – Vorbehandlung	18
5.8.4 Lagerung in kalter Umgebung – Vorbehandlung	19
5.8.5 Zyklische Prüfung – Vorbehandlung	19
5.8.6 Freier Fall – Vorbehandlung	19
5.8.7 Schwingungen und Schocken – Vorbehandlung	19
5.8.8 Transport – Vorbehandlung	20
5.8.9 NFIS mit elektrischen Bauteilen, für die elektromagnetische Verträglichkeit (EMV) erforderlich ist	20
5.8.10 Wasser- und Staubbeständigkeit	21
5.8.11 Vorrichtung zur Selbstblockierung	21
6 Prüfverfahren	21
6.1 Allgemeines	21
6.2 Durchführungen der Prüfungen	22
6.2.1 Allgemeines	22
6.2.2 NFIS, die einem Normalklima sowie kühlen und heißen Umgebungen ausgesetzt wurden sowie der Prüfung auf die angegebene Lebensdauer	24
6.2.3 NFIS nach Lagerung in trockener Hitze	26
6.2.4 NFIS nach Lagerung in feuchter Wärme	27
6.2.5 NFIS nach Lagerung in kalter Umgebung	27
6.2.6 NFIS, die einem zyklischen Klima ausgesetzt wurden	27
6.2.7 Dem freien Fall ausgesetzte NFIS	28
6.2.8 Schwingungen und dem Schocken ausgesetzte NFIS	29
6.2.9 NFIS mit elektrischen Bauteilen, die der Prüfung auf elektromagnetische Verträglichkeit (EMV) unterzogen werden	30
6.2.10 Überprüfung der Geräuscentwicklung	31
6.2.11 Wasser- und Staubbeständigkeit	32
6.2.12 Vorrichtung zur Selbstblockierung	33
6.3 Auswertungen der Prüfungen	33
6.3.1 Dosiergenauigkeit	33
6.3.2 Überprüfung	34
7 Prüfbericht	35
8 Mit dem NFIS bereitgestellte Informationen	36

8.1	Allgemeines	36
8.2	Kennzeichnung	36
8.3	Gebrauchsanweisung	36
Anhang A (informativ)	Beidseitige Toleranzgrenzfaktoren (k)	37
Anhang B (informativ)	Beispiele für Berechnungen von Genauigkeitsgrenzen und für Dosierungsvorwahlen nach dem Zufallsprinzip	43
B.1	Beispiel einer Berechnung der Genauigkeitsgrenze	43
B.2	Dosierungsvorwahlen nach dem Zufallsprinzip	43
Anhang C (normativ)	Gebrauchsanweisung, Kennzeichnung und Symbol für altersgruppenbezogenen Warnhinweis	44
C.1	Kennzeichnung	44
C.1.1	Kennzeichnung auf dem NFIS	44
C.1.2	Kennzeichnung auf der Handelspackung	44
C.2	Gebrauchsanweisung	44
C.3	Symbol für altersgruppenbezogenen Warnhinweis	45
Anhang D (informativ)	Beispiel für den k -Faktor	47
Literaturhinweise		48

Bilder

Bild 1 — Kleinteilezylinder	15
Bild 2 — Positionen der Mikrofone	32
Bild C.1 — Graphisches Symbol für altersgruppenbezogenen Warnhinweis	46

Tabellen

Tabelle 1 — Toleranzgrenzfaktoren in Abhängigkeit vom Vertrauensniveau, dem vorgegebenen Gehalt und der Anzahl der Messungen	23
Tabelle 2 — Prüfanforderungen für NFIS	23
Tabelle A.1 — Zweiseitige Toleranzgrenzfaktoren	37

Europäisches Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 21649:2022) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 84 „Devices for administration of medicinal products and catheters“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 000 „Sectors“ erarbeitet, dessen Sekretariat von CEN gehalten wird.

Dieses Dokument ist derzeit zur parallelen Umfrage vorgelegt.

Dieses Dokument wird EN ISO 21649:2006 ersetzen.

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO/DIS 21649:2022 wurde von CEN als prEN ISO 21649:2022 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

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 84, *Devices for administration of medicinal products and catheters*, erarbeitet.

Diese zweite Ausgabe ersetzt die erste Ausgabe (ISO 21649:2006), die technisch überarbeitet wurde.

Die wesentlichen Änderungen im Vergleich zur Vorgängerausgabe sind folgende:

- Änderungen, die das Dokument dahingehend aktualisieren, dass es dem Konzept und den Anforderungen, die derzeit in der aktualisierten Normenreihe ISO 11608 enthalten sind, entspricht. Dazu zählen:
 - Anwendung eines risikobasierten Ansatzes bei Spezifikationen und Prüfungen;
 - Prüfung in feuchter Wärme;
 - Eindringen von Wasser und Staub;
 - Transportprüfung und Prüfung auf Lebensdauer.
- Änderungen, die sich auf die Anforderungen bei Massenimpfungen beziehen, wie etwa:
 - Anforderungen zur Verringerung des Potenzials für Kreuzkontaminationen, wie etwa eine Anforderung, dass an dem Teil eines wiederverwendbaren Gerätes bzw. Gerätes zum Mehrfachgebrauch, mit dem der Patient in Berührung kommt, eine Vorrichtung zur Verhinderung der Wiederverwendung/eine Vorrichtung zur Selbstblockierung vorhanden sein muss;

- Einbezug der Robustheitsanforderungen der WHO-PQ-Spezifikation in diesem Dokument, auch hinsichtlich langfristigen wiederholten Gebrauchs und Gebrauchs in rauer Umgebung;
- Aufnahme einer spezifischen Anforderung und eines Prüfverfahrens, die die potenzielle Übertragung pathogener Keime zwischen Patienten betreffen.

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

Dieses Dokument gilt für kanülenlose Injektionssysteme (NFIS, en: needle-free injection system), die in erster Linie zur Verabreichung von Arzneimitteln an Menschen vorgesehen sind. Wegen der vorauszusehenden Vielfalt in der Ausführung eines solchen breiten Spektrums von Geräten ist dieses Dokument eher „horizontal“ denn „vertikal“ aufgebaut. Aus diesem Grund ist das Dokument darauf ausgerichtet, Spezifikationen für die Ergebnisse der Gestaltung zu geben, anstatt für die physikalischen und konstruktiven Anforderungen, die als Grundlage für die Gestaltung der Geräte dienen, so dass Innovationen bei der Erreichung der vorgesehenen Zwecke nicht unnötig eingeschränkt werden.

In diesen Normen wird absichtlich vermieden, mehr als die grundlegendsten Elemente hinsichtlich der Sicherheit und der medizinischen Wirksamkeit von NFIS beim Menschen anzusprechen. Jede vorgesehene Kennzeichnung solcher Geräte, die ihre Anwendung zur Verabreichung von Arzneimitteln in den Körper oder dessen festgelegte Gewebeanteile (z. B. intramuskuläre, subkutane oder intrakutane Injektion) anzeigt oder deren Verwendung für die Verabreichung spezieller Medikamente oder Impfstoffe, muss unter die Befugnis nationaler Regierungen oder überstaatlicher Institutionen fallen, die Bestimmungen für die Herstellung und Vermarktung von Medizinprodukten und Arzneimitteln erlassen. Es wird erwartet, dass diese Normen durch zusätzliche Anforderungen ergänzt werden, und sie können gelegentlich durch solche für Bestimmungen zuständige Behörden ersetzt werden. Trotz bestimmter Vorteile für die beabsichtigte Austauschbarkeit von Dosierkammern, die für unterschiedliche NFIS ausgelegt sind, ebenso wegen der möglichen Risiken unbeabsichtigter Austauschbarkeit, vermeiden diese Normen es, Gestaltungsfestlegungen für einheitliche Größen, Formen und Schnittstellen solcher Dosierkammern zu geben. Dieses Thema wird für zukünftige Initiativen offen gelassen, die auf den hierzu veröffentlichten Normen aufbauen können.

Die Stichprobenanweisungen für Prüfungen, die für dieses Dokument ausgewählt wurden, sind dazu bestimmt, die Konstruktion mit einem hohen Vertrauensintervall zu verifizieren, d. h., der Hersteller ist in der Lage, ein Los NFIS herzustellen, bei dem die kritischen Eigenschaften des Produktes erfüllt sind. Die Stichprobenanweisung ersetzt nicht die grundlegenden Qualitätssysteme zur Herstellung, einschließlich die Anforderungen an die Chargenfreigabe, die in Normen zu Qualitätssystemen behandelt werden, z. B. in der ISO 9000-Familie oder in der ISO 13485.

Dieses Dokument wurde unter der Voraussetzung verfasst, dass jedes System für jedes Therapeutikum bzw. Arzneimittel, für das es nach der bestimmungsgemäßen Verwendung vorgesehen ist, geprüft und validiert wird. Wenn dasselbe System in der Lage ist, ohne oder nach nur minimalen Änderungen mehr als ein Therapeutikum oder Arzneimittel abzugeben, wird es aufgrund der Beschaffenheit und Eindeutigkeit der Kombination aus Abgabesystem und Therapeutikum bzw. Arzneimittel als ein anderes Produkt angesehen, und jede Kombination muss nach den Anforderungen dieses Dokuments einzeln behandelt werden. Dies schließt die systemübergreifende Nutzung von Informationen und Daten nicht aus, solange ausreichend Informationen zur Unterstützung der einzigartigen, in Entwicklung befindlichen Kombination vorliegen.

Von den Herstellern wird erwartet, dass sie den risikobasierten Ansatz während der Konstruktion, Entwicklung und Herstellung des NFIS einhalten. Da jedes Produkt verschiedene Arzneimittel abgeben und/oder eine unterschiedliche vorgesehene Verwendung haben kann, kann dies zu produktspezifischen Anforderungen und Prüfverfahren führen, die sich von denen dieses Dokuments unterscheiden. Es wird erwartet, dass ein Risikomanagementprozess angewendet wird, um Folgendes zu begründen und zu dokumentieren:

- Ausschlüsse/Abweichungen von den Anforderungen, Spezifikationen, Verfahren oder Grenzwerten, die in diesem Dokument enthalten sind oder auf die hierin verwiesen wird, sofern sie nicht direkt auf das System anwendbar und/oder dafür nicht geeignet sind. Diese neuen oder geänderten Anforderungen können mehr oder weniger einschränkend sein, da sie für das jeweilige NFIS (einschließlich des Arzneimittels) einzigartig sind; und
- Ersetzen oder Auslassen von Anforderungen, Spezifikationen, Verfahren oder Grenzwerten, die für ein bestimmtes NFIS (einschließlich des Arzneimittels) einzigartig sind, sofern die in diesem Dokument bereitgestellten auf das NFIS nicht anwendbar und/oder dafür nicht geeignet sind.

Die in diesem Dokument bereitgestellte Flexibilität ermöglicht, dass es auf viele verschiedene Kombinationen aus Gerät und Arzneimittel anwendbar ist. Eine allgemeine Erklärung der Konformität mit dem Dokument wird dadurch allerdings erschwert. Daher müssen diese Abweichungen, Ausschlüsse, Ersetzungen und Auslassungen spezifiziert und durch eine angemessene Begründung in der Entwicklungsakte gestützt werden, wenn eine Erklärung der Konformität mit diesem Dokument abgegeben wird.

1 Anwendungsbereich

Dieses Dokument gilt für die Sicherheits-, Leistungs- und Prüfanforderungen für kanülenlose Injektionssysteme (NFIS) zum Einmalgebrauch und zur Wiederverwendung, die für die Anwendung am Menschen in Kliniken und anderen medizinischen Einrichtungen sowie für die persönliche Anwendung durch Patienten vorgesehen sind.

Die Dosierkammer des NFIS ist oft ein Wegwerfartikel und dafür vorgesehen, nach einem einzigen Gebrauch oder einer begrenzten Anzahl von Verwendungen ersetzt zu werden. Sie ist manchmal vom Injektionsmechanismus abnehmbar und wird oft als „Patrone“, „Ampulle“, „Spritze“, „Kapsel“ oder „Scheibe“ bezeichnet. Im Gegensatz dazu darf die Dosierkammer auch eine dauerhafte innere Kammer, die so ausgelegt ist, dass sie über die festgelegte Lebensdauer des Geräts haltbar ist, sowie ein zusätzliches oder mehrere zusätzliche Teile, die das Risiko der Kreuzkontamination ausschließen, enthalten.

Von diesem Dokument ausgeschlossen sind Verfahren zur Medikamentenabgabe, die:

- mit einer Durchbohrung eines Teils des Geräts selbst in die oder durch Haut oder Schleimhäute einhergehen (wie Kanülen, Nadeln, Mikrokanülen, implantierbare Geräte zur langsamen Medikamentenabgabe);
- Aerosole, Tröpfchen, Pulver oder andere Rezepturen für die Inhalation, das Einblasen oder die Ablagerung im Nasen- und Mundbereich erzeugen (wie Sprays, Inhalatoren, Vernebler);
- Flüssigkeiten, Pulver oder andere Substanzen auf der Oberfläche von Haut oder Schleimhäuten zur passiven Diffusion oder Aufnahme in den Körper ablagern (wie Transkutanpflaster, Flüssigkeitstropfen);
- Schall- oder elektromagnetische Energie anwenden (wie Ultraschall- oder Iontophoresegeräte);
- Infusionssysteme zur Verabreichung oder Dosierung von Medikamenten in oder durch Systeme künstlicher Schläuche, Katheter und/oder Kanülen sind, die in den Körper eintreten.

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 7886-3:2020, *Sterile hypodermic syringes for single use — Part 3: Auto-disabled syringes for fixed-dose immunization*

ISO 10993 (alle Teile), — *Biological evaluation of medical devices*

ISO 11201, *Acoustics — Noise emitted by machinery and equipment — Determination of emission sound pressure levels at a work station and at other specified positions in an essentially free field over a reflecting plane with negligible environmental corrections*

ISO 11202, *Acoustics — Noise emitted by machinery and equipment — Determination of emission sound pressure levels at a work station and at other specified positions applying approximate environmental corrections*

ISO 11204, *Acoustics — Noise emitted by machinery and equipment — Determination of emission sound pressure levels at a work station and at other specified positions applying accurate environmental corrections*

ISO 14155-1, *Clinical investigation of medical devices for human subjects — Good clinical practice*

ISO 14253-1, *Geometrical product specifications (GPS) — Inspection by measurement of workpieces and measuring equipment — Part 1: Decision rules for verifying conformity or nonconformity with specifications*

IEC 60068-2-27, *Environmental testing — Part 2: Tests. Test Ea and guidance: Shock*

IEC 60068-2-30:2005, *Environmental testing — Part 2-30: Tests. Test Db and guidance: Damp heat, cyclic (12 h + 12 h cycle)*

IEC 60068-2-31, *Environmental testing — Part 2-31: Tests. Test Ec: Rough handling shocks, primarily for equipment-type specimens*

IEC 60068-2-64, *Environmental testing — Part 2-64: Tests — Test Fh: Vibration, broad-band random and guidance*

IEC 60529, *Degrees of protection provided by enclosures (IP Code)*

IEC 60721-3-7:1995+AMD1:1996, *CSV (Consolidated version), Classification of environmental conditions — Part 3-7: Classification of groups of environmental parameters and their severities — Portable and non-stationary use*

IEC 61000-4-2:2008, *Electromagnetic compatibility (EMC) — Part 4-2: Testing and measurement techniques — Electrostatic discharge immunity test*

IEC 61000-4-3:2020, *Electromagnetic compatibility (EMC) — Part 4-3: Testing and measurement techniques — Radiated, radio-frequency, electromagnetic field immunity test*

IEC 61672-1, *Electroacoustics — Sound level meters — Part 1: Specifications*

IEC 62366-1, *Medical devices — Part 1: Application of usability engineering to medical devices*

ISO/IEC Guide 98-3, *Uncertainty of measurement — Part 3: Guide to the expression of uncertainty in measurement (GUM:1995)*

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

festgelegte Lebensdauer

Gesamtanzahl der Injektionsstöße, deren Abgabe bei einem *kanülenlosen Injektionssystem* (3.9) innerhalb des vom Hersteller festgelegten *Leistungsprofils* (3.12) erwartet wird, bevor der Hersteller es überholt oder Teile auswechselt und es sich in normalem Gebrauch befindet und vom Anwender wie empfohlen gewartet wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Diese Anzahl darf auch als Zeitraum angegeben werden (z. B. Anzahl der Tage, Wochen, Monate oder Jahre) bei einer entsprechenden Angabe der Häufigkeit der erwarteten Anwendung (z. B. Anzahl der Injektionen je Tag, Woche, Monat oder Jahr).

3.2

Dosierkammer

Behälter, der das Arzneimittel enthält und mit ihm direkten Kontakt hat, und aus dem das NFIS das Arzneimittel an den Patienten abgibt

3.3

Dosisanzeiger

Bestandteil eines *kanülenlosen Injektionssystems* (3.9), der die abzugebende *vorgesehene Dosis* (3.6) anzeigt

Anmerkung 1 zum Begriff: Abhängig von der Gestaltung des Geräts kann eine solche Anzeige vor dem Füllen der *Dosierkammer* (3.2) sichtbar oder nicht sichtbar sein.

3.4

Dosiergenauigkeit

Differenz zwischen der vorgesehenen Dosis und der abgegebenen Dosis

3.5

Injektionsmechanismus

Bestandteile des *kanülenlosen Injektionssystems* (3.9), die dazu vorgesehen sind, die für die Injektion erforderlichen Energien nutzbar zu machen, zu speichern, zu regulieren, zu steuern und auf die *Dosierkammer* (3.2) und/oder das in ihr enthaltene Arzneimittel zu übertragen, einschließlich einer Vorrichtung zum Zurückhalten solcher Energie wie etwa einer „Sperrklinke“

Anmerkung 1 zum Begriff: Dieser Begriff wird nicht verwendet für gesondertes Zubehör, das Energie in das NFIS überträgt, jedoch zum Zeitpunkt der Injektion von diesem getrennt wird (wie ein gesonderter Federmechanismus, ein Druckgastank, eine fußbetriebene Pumpe oder ein sonstiges gesondertes Gerät, für das Elektrizität, Muskelkraft oder eine andere Energiequelle verwendet werden).

3.6

vorgesehene Dosis

Menge (Volumen oder Masse) eines Arzneimittels, die auf einmal ausgeworfen werden soll

3.7

Maximaldosis

Volumina, Massen oder Anzahl von Einheiten, welche die größten Mengen darstellen, die das *kanülenlose Injektionssystem* (3.9) bei einer Injektion nach den Festlegungen des Herstellers auswerfen kann

3.8

Minimaldosis

Volumina, Massen oder Anzahl von Einheiten, welche die kleinsten Mengen darstellen, die das *kanülenlose Injektionssystem* (3.9) bei einer Injektion nach den Festlegungen des Herstellers auswerfen kann

3.9

kanülenloses Injektionssystem

NFIS, en: needle-free injection system

kanülenloses Injektionsgerät und seine Bestandteile und Zubehöerteile, mit denen ein Arzneimittel an einen Patienten verabreicht wird, ohne dass irgendein Teil des Systems die Haut oder Schleimhäute durchdringt, indem durch Anwendung mechanischer Bewegung (wie Bewegung eines Kolbens oder Ausnutzung eines Gasstroms, ohne andere Mittel auszuschließen) dem Arzneimittel kinetische Energie zugeführt wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Zu solchen Bestandteilen und Zubehörteilen können gehören:

- *Dosierkammern* (3.2) zum Einmalgebrauch oder Mehrfachgebrauch;
- gesonderte Mechanismen, denen Energie zugeführt wird oder die diese übertragen, umwandeln oder speichern (unter Anwendung hydraulischer, pneumatischer, mechanischer, elektrischer, chemischer oder sonstiger Hilfsmittel);
- Füllvorrichtungen zur Aufnahme von *Dosierkammern* (3.2) und deren Integration in das Injektionsgerät oder Gefäße zum Auffangen und Entsorgen gebrauchter Behälter;
- Gebrauchsanweisungen und Unterrichtungsmaterialien für Endanwender.

3.10

Düse

Bestandteil eines Injektionsgeräts, durch den das Arzneimittel ausgeworfen wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Düse kann, abhängig von der Gestaltung des Geräts, in körperlichen Kontakt mit der Haut oder Schleimhäuten des Patienten gebracht werden oder nicht.

3.11

Auslassöffnung

Öffnung am Ende der *Düse* (3.10), durch die das Arzneimittel ausgeworfen wird

3.12

Leistungsprofil

vom Hersteller festgelegte messbare und quantifizierbare Kriterien und Toleranzintervalle, welche die ordnungsgemäße Funktion eines *kanülenlosen Injektionssystems* (3.9) beschreiben

3.13

Vorratsbehälter

Gehäuse zur vorübergehenden Aufbewahrung, welches in direktem Kontakt mit dem Arzneimittel steht und welches dieses unmittelbar vor dessen Überführung in die *Dosierkammer* (3.2) aufnimmt

Anmerkung 1 zum Begriff: Dieser Behälter ist oft das durch den pharmazeutischen Hersteller mit dem Arzneimittel gefüllte Fläschchen oder ein sonstiger Behälter (in dieser Industrie als „Primärverpackung“ bezeichnet). Er kann eine Dosis oder Vielfache von ihr enthalten, und üblicherweise ist eine bestimmte Handhabung durch den Anwender erforderlich, um mittels einer zusätzlichen Füllvorrichtung oder des Injektionsgeräts selbst den Inhalt in die *Dosierkammer* (3.2) zu überführen. Es ist möglich, dass bei denjenigen *kanülenlosen Injektionssystemen* (3.9) kein Vorratsbehälter vorhanden ist, bei denen die *Dosierkammer* (3.2) durch den Arzneimittelhersteller gefüllt wird.

3.14

Handelspackung

Packung, in der ein Einzelbestandteil oder ein *kanülenloses Injektionssystem* (3.9) an den Anwender abgegeben wird

4 Symbole und Abkürzungen

V_{set}	Eine der 3 vorgegebenen Dosen (als Volumen in Millilitern angegeben), die verwendet wird, um die Dosiergenauigkeit für ein gegebenes kanülenloses Injektionsgerät festzustellen. V_{set} wird als eine der folgenden Dosen definiert: a) Minimaldosis ($V_{\text{set}} = V_{\text{min}}$) (in der Gebrauchsanweisung festgelegt); b) Maximaldosis ($V_{\text{set}} = V_{\text{max}}$) (in der Gebrauchsanweisung festgelegt); c) Mittlere Dosis ($V_{\text{set}} = V_{\text{mid}}$), wobei V_{mid} als die Einstellung des Injektionsgeräts definiert ist, die am nächsten bei $(V_{\text{min}} + V_{\text{max}})/2$ liegt.
	ANMERKUNG Die in der Gebrauchsanweisung festgelegten empfohlenen Dosen können sich von den einstellbaren Dosen unterscheiden.
V_{meas}	der Volumenmesswert für ein vorgegebenes V_{set} , gemessen in Milliliter
G_{meas}	der Gewichtsmesswert für ein vorgegebenes V_{set} , gemessen in Gramm
ρ	Massendichte, angegeben in Gramm durch Milliliter
p	Wahrscheinlichkeitsanteil
n	Anzahl der Messungen
$\bar{x}$	der Mittelwert der Probe, basierend auf einer Zufallsstichprobe, ein Näherungswert für den wahren Mittelwert

s	die Standardabweichung der Probe, basierend auf einer Zufallsstichprobe, ein Näherungswert für die wahre Standardabweichung
k	k-Wert, oder Toleranzgrenzfaktor, ermittelt aus dem Vertrauensniveau, dem Wahrscheinlichkeitsanteil p und der Anzahl n der durchgeführten Messungen. Der k -Wert kann dem Anhang A entnommen werden
A	der absolute Fehler, in Milliliter, der zur Festlegung der oberen und unteren Spezifikationsgrenzen für eine vorgewählte Dosis in absoluten Werten verwendet wird
β	der relative Fehler, in Prozent, der zur Festlegung der oberen und unteren Spezifikationsgrenzen für eine vorgewählte Dosis in relativen Werten verwendet wird
TP	das Umschlagpunktvolumen (en: transition point volume), in Milliliter, bei dem die oberen und unteren Spezifikationsgrenzen für V_{set} von absoluten Werten zu relativen Werten wechseln: $\text{TP} = (100 \times \alpha) / \beta$
USL	Obere Spezifikationsgrenze für ein gegebenes V_{set}
LSL	Untere Spezifikationsgrenze für ein gegebenes V_{set}

5 Anforderungen

5.1 Allgemeine Anforderungen

- NFIS, die vom Anwender erfordern, die Dosis einzustellen, müssen eine Bestätigung der Handlung der Dosiseinstellung durch optische Signale und mindestens ein weiteres Mittel (taktile oder akustisch) aufweisen. Sobald die Dosis eingestellt wurde, muss das NFIS diese Einstellung anzeigen. Diese Angabe kann in den für Arzneimittel charakteristischen Einheiten (z. B. Milliliter, Milligramm, internationale Einheiten) oder in einer für das zu verabreichende Arzneimittel geeigneten Maßeinheit (z. B. Ziffer, Buchstabe, Prozentzahl) angezeigt werden.
- Im Falle von NFIS, bei denen die Dosis durch den Hersteller voreingestellt ist, muss die Dosis auf der NFIS- oder Systemkennzeichnung angegeben werden.
- Das NFIS muss mindestens durch optische Signale anzeigen, dass es für die Injektion bereit ist.
- Nach der Injektion muss das NFIS durch optische, akustische oder taktile Signale anzeigen, dass die vorge-sehene Dosis ausgeworfen wurde.
- Der Status des zur Abgabe der Dosis bereiten NFIS muss sich sichtbar von seinem Zustand nach Abgabe der Dosis unterscheiden. NFIS, die mehrfach Dosen abgeben, müssen so gestaltet sein, dass es unmöglich ist, nach Abgabe der ersten Dosis eine weitere Dosis abzugeben, ohne dass eine zweite, unterschiedliche Bedienung des Geräts vorgenommen werden muss.
- Das NFIS muss so gestaltet sein, dass das Risiko aufgrund einer vorzeitigen oder unbeabsichtigten Betä-tigung des Geräts verhindert oder herabgesetzt wird, um jede mögliche daraus folgende Schädigung zu verhindern oder zu mildern.
- Es muss nachgewiesen sein, dass die Werkstoffe, die mit dem Arzneimittel oder der Prüfflüssigkeit (wie zutreffend), und alle Bestandteile des Geräts, die möglicherweise (an der Injektionsstelle) in direkten oder indirekten Kontakt mit Körpergeweben kommen, nach ISO 10993-1 und anderen einschlägigen Teilen der Normenreihe ISO 10993 biologisch verträglich sind.
- NFIS mit frei liegender Auslassöffnung der Düse, die während der Vorbereitung des Geräts für die Anwen-dung oder beim Ablegen durch Finger oder Oberflächen der Umgebung berührt werden können, müssen mit Mitteln ausgestattet sein, die zwischen dem Zeitpunkt des Einfüllens und dem Zeitpunkt der tatsäch-

lichen Verabreichung des Arzneimittels die Möglichkeit des Kontakts der Auslassöffnung und der Düsen-
spitze mit Oberflächen der Umgebung verringern.

- i) NFIS, die für die Anwendung bei mehr als einem Patienten vorgesehen sind, müssen so gestaltet sein, dass die potenzielle Übertragung pathogener Keime zwischen Patienten vermieden wird, und die Sicherheit des Systems in dieser Hinsicht muss nachgewiesen sein.

Mögliche zu berücksichtigende Übertragungswege pathogener Keime können eine Übertragung von der Injektionsstelle zurück in die Auslassöffnung der Düse hinein oder in einen angeschlossenen Vorratsbehälter hinein umfassen. Auch eine Spritzablagerung der Pathogene auf Oberflächen des Gerätes, bei denen ein Kontakt mit einer späteren Injektionsstelle wahrscheinlich ist, kann dazu zählen.

Bei wiederverwendbaren NFIS muss ein dokumentierter und validierter Reinigungs- und Desinfektionsprozess für das Gerät nachgewiesen werden.

- j) Als steril vorgesehene Bestandteile müssen einem validierten Sterilisationsverfahren nach den anwendbaren Normen unterzogen worden sein.
- k) Die festgelegte Lebensdauer muss vom Hersteller mittels empirischer Tests bestimmt werden. Diese festgelegte Lebensdauer darf sowohl als Summe der möglichen Injektionen angegeben werden, als auch als Zeitraum mit der Anzahl der zu erwartenden Anwendungen (z. B. Injektionen je Woche, Monat oder Jahr). Wenn das NFIS derart gestaltet ist, dass es entweder nach einem bestimmten Zeitraum oder nach einer bestimmten Anzahl von Injektionen das Ende seiner Lebensdauer erreicht hat, dann muss diese begren-
zende Größe als festgelegte Lebensdauer bezeichnet werden.
- l) Wenn das NFIS anders als durch manuelle Betätigung angetrieben wird, z. B. durch Strom, Druckgas oder Verbrennung, dann muss der Hersteller durch Risikobeurteilung und Verweisung auf entsprechende Normen die Sicherheit der Anwender und Patienten sicherstellen. Im Falle von Strom bezieht sich dies beispielsweise auf die anwendbaren Teile von IEC 60601-1. Dies gilt sowohl für die Stromversorgung des Injektionsmechanismus als auch anderer Funktionen wie etwa der Dosiseinstellung.
- m) Wenn eine Komponente, die von dem NFIS abgenommen werden können soll, in jeder Ausrichtung vollständig in den Kleinteilezylinder, wie in Bild 1 gezeigt, passt, ohne die Komponente zusammenzudrücken, dann muss das NFIS mit einem altersgruppenbezogenen Warnhinweis versehen sein (siehe C.3).

Maße in Millimeter

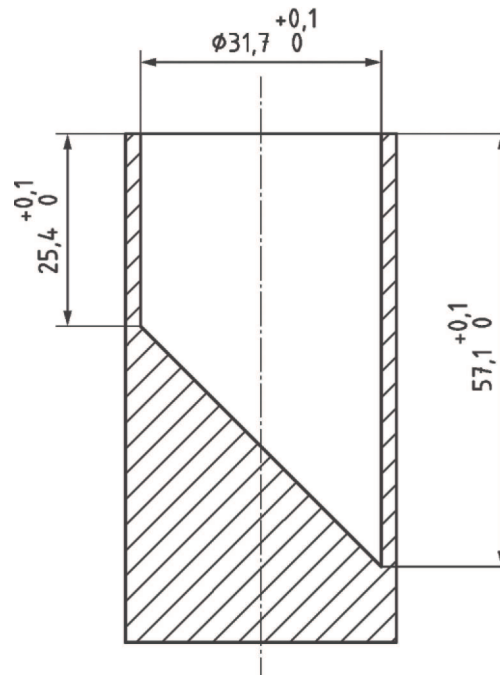


Bild 1 — Kleinteilezylinder

ANMERKUNG Das Bild ist eine Reproduktion von ISO 8124-1:2018, Bild 26.

5.2 Anforderungen an die Geräuscentwicklung

Der Schalldruck $L_{pC, peak}$ (C-weighted peak emission sound pressure level) darf (zum Schutze des Patienten) bei einem Höchstabstand von 500 mm von der Hauptschallquelle des NFIS entfernt 120 dB nicht übersteigen. Wenn durch eine Risikobeurteilung festgestellt wird, dass das NFIS mit einem Abstand von weniger als 500 mm vom Ohr des Patienten oder Anwenders verwendet wird, dann muss der Abstand, bei dem der Schallpegel gemessen wird, entsprechend verringert werden.

Der Schalldruck $L_{pA, 1s}$ (A-weighted single event emission sound pressure level [SEL]), der durch das NFIS erzeugt wird, wenn es gegen eine Oberfläche ausgelöst wird, die den tatsächlichen vom Hersteller definierten Gebrauch simuliert, muss folgende Anforderung erfüllen:

$$L_{pA, 1s} < 80 - 10 \log_{10} (N/28\,800)$$

wobei N die maximal mögliche Anzahl Injektionen während einer Dauer von 8 h, wie vom Hersteller angegeben, darstellt.

ANMERKUNG 1 Diese Anforderung entspricht einem A-bewerteten durchschnittlichen Schalldruckpegel bei einer Dauer von 8 h von < 80 dB(A).

Wenn es nicht möglich ist, die Schalldruckpegel auf das hier festgelegte Maß zu verringern, müssen spezifische Anwendungshinweise und Warnhinweise gegeben werden (z. B. Tragen eines Gehörschutzes), um sicherzustellen, dass Patienten und Anwender keinem oberhalb des hier festgelegten Maßes liegenden Schalldruckpegel ausgesetzt werden. Dies muss durch eine geeignete Risikobeurteilung gestützt werden.

ANMERKUNG 2 Örtliche Bestimmungen können niedrigere Schalldruckpegelgrenzen erfordern. Herstellern wird geraten, die für die Region, in der das NFIS vertrieben werden soll, geltenden Anforderungen zu überprüfen und gegebenenfalls niedrigere Grenzen anzuwenden.

5.3 Anforderungen an die Spezifikation der Dosiergenauigkeit

Die Dosiergenauigkeit des NFIS muss nach den in 6.3.1 beschriebenen Verfahren ermittelt werden. Die Genauigkeitsspezifikationsgrenzwerte für das ausgeworfene Volumen an flüssiger Dosis müssen wie folgt sein:

$\alpha = \pm 0,01 \text{ ml}$ (anwendbar bei $V_{\text{set}} < 0,2 \text{ ml}$)

$\beta = \pm 5 \%$ (anwendbar bei $V_{\text{set}} > 0,2 \text{ ml}$)

TP ist erreicht, wenn $V_{\text{set}} = 0,2 \text{ ml}$

Für die Fälle, in denen die obigen Spezifikationsgrenzwerte der Dosiergenauigkeit (α und β) und/oder TP nicht der vorgesehenen therapeutischen Anwendung entsprechen, müssen geeignete klinische Daten zur Verfügung gestellt werden, um die geforderten Spezifikationsgrenzwerte für die Dosen und ggf. den TP zu begründen. Bei nachfüllbaren Geräten muss diese Ausnahme auf der Handelspackung (siehe 3.9 und 3.15) und in der Gebrauchsanweisung (siehe 8.3) angegeben werden.

5.4 Gebrauchstauglichkeitsorientierte Entwicklung

Es muss ein gebrauchstauglichkeitsorientiertes Entwicklungsprogramm nach IEC 62366-1 angewendet werden, das die Verwendungsrisiken und die Prüfungen und/oder Bewertungen während der Entwicklung und als Bestandteil der Ausführungsverifizierung umfassen muss.

5.5 Vorgehen bei der Risikoanalyse

Der Hersteller muss eine Risikoanalyse, Risikobewertung, Risikobeherrschung und Beurteilung der Annehmbarkeit des Restrisikos nach ISO 14971:2019, Abschnitt 4 bis Abschnitt 8 durchführen.

Es müssen Risikomanagementinstrumente verwendet werden, um Folgendes zu erreichen:

- Bestimmung der Primärfunktionen des Systems im Zusammenhang mit der vorgesehenen Verwendung des NFIS;
- Ermittlung, Erarbeitung und Hinzufügen von Anforderungen, Spezifikationen, Verfahren oder Grenzwerten, die für ein bestimmtes NIS einzigartig sind (unter Berücksichtigung des Gesundheitszustands, für den das Produkt vorgesehen ist), sofern sie nicht in diesem Dokument bereitgestellt werden.

Alle Hinzufügungen, Ausschlüsse und Veränderungen von Anforderungen, Spezifikationen, Verfahren oder Grenzwerten, die in diesem Dokument enthalten sind oder auf die hierin verwiesen wird, müssen dokumentiert und begründet werden.

ANMERKUNG 1 Weitere Informationen zum Vorgehen bei der Risikoanalyse siehe Einleitung.

ANMERKUNG 2 Das Vorgehen bei der Risikoanalyse kann unter Umständen den vorhersehbaren ungünstigsten Fall („Worst Case“) der NFIS-Anwendungsfälle (z. B. regelmäßig vom Anwender getragenes NFIS gegenüber dem bis unmittelbar vor Gebrauch gelagerten NFIS) und -bedingungen, die Anforderungen oder Konfigurationen mit einschließen.

5.6 Messunsicherheit und Übereinstimmung mit den Spezifikationen

Die Messunsicherheit muss bewertet und angegeben werden.

ANMERKUNG 1 ISO/IEC Guide 98-3 (GUM) stellt einen Leitfaden in Bezug auf die Messunsicherheit bereit.

Darüber hinaus enthält 6.1 spezifische Anforderungen an die Wiederholpräzision und die Vergleichpräzision der Prüfeinrichtung bei der Messung der Primärfunktionen des NFIS.

Beim Nachweis der Konformität der physikalischen Eigenschaften des NFIS mit den Spezifikationen muss die Messunsicherheit berücksichtigt werden.

ANMERKUNG 2 ISO 14253-1 gibt einen Leitfaden zu Entscheidungsregeln, um die Konformität oder Nichtkonformität auf der Grundlage geometrischer Produktspezifikationen nachzuweisen.

ANMERKUNG 3 Die Anforderung zur Beurteilung und Angabe der Messunsicherheit gilt für Messungen physikalischer Eigenschaften des NIS, beispielsweise der Erbringung der Primärfunktionen, geometrischer Spezifikationen usw.

In diesem Dokument enthaltene Spezifikationen hinsichtlich der Intervalle für die Größen und/oder die Qualität der Prüfbedingungen und Vorbehandlungen (z. B. Temperaturen oder Schwingungsamplituden) sollen nicht die Messunsicherheit mit einschließen.

5.7 Anforderungen an das Leistungsprofil

5.7.1 Es muss ein festgelegtes Leistungsprofil vorhanden sein.

5.7.2 Im Leistungsprofil müssen die Eigenschaften und Toleranzintervalle des Geräts festgelegt sein, die für die gleichbleibende, zuverlässige Abgabe des Arzneimittels an die Zielgewebe erforderlich sind.

ANMERKUNG Das Leistungsprofil und die Ergebnisse können unter anderem einen oder mehrere der folgenden Parameter enthalten: Druck, Kraft, Volumen, Masse, Geschwindigkeit, Zeit, Abstand, Bewegung, Tiefe oder Verteilung des Eindringens der Substanz, Querschnitt oder Umriss der Strömung.

5.7.3 Das Leistungsprofil des kanülenlosen Injektionsgeräts muss durch klinische Daten aus nach ISO 14155 und der Guten Klinischen Praxis (GCP) durchgeführten Studien verifiziert sein, wobei das gleiche kanülenlose Injektionsgerät verwendet wurde oder ein kanülenloses Injektionsgerät mit nachweislich gleichwertigem Leistungsprofil. Das Leistungsprofil eines Geräts muss in Korrelation zum gewünschten klinischen „Ziel“ der erfolgreichen Abgabe von einem oder mehreren repräsentativen Medikamenten, Impfstoffen oder sonstigen Arzneimitteln stehen.

ANMERKUNG Das Leistungsprofil wird aus Prüfungen abgeleitet, bei denen keine menschlichen Versuchspersonen involviert werden (d. h. vorklinische Studien, z. B. Laboratoriumsverfahren oder Studien an Labortieren); bei diesen wurde in der Entwicklungsphase des Geräts eine Korrelation mit hohem Voraussagewert für Studien am Menschen (klinische Studien) erarbeitet. Mit solchen Studien wäre die erfolgreiche Abgabe der vorgesehenen Medikation(en) an die Zielgewebe nachgewiesen, und damit die Erreichung therapeutischer Bioverfügbarkeit oder Pharmakokinetik, oder die Erreichung eines anderen geeigneten Ziels beim Menschen. Der Zweck des Leistungsprofils ist sicherzustellen, dass jede neue Einheit oder Charge eine gleichwertige Leistung zeigen wird wie das in klinischen Studien bei seiner Entwicklung und Anfangsregistrierung/Lizenzvergabe geprüfte Grundlagengerät. Mit der „Brücke“ zwischen der physikalischen oder Tierprüfung und dem vorherigen Nachweis der klinischen Wirkung wird vorausgesetzt, dass neu hergestellte Geräte — einschließlich derer, die durch nachfolgende Verfeinerungen der Gestaltung irgendwie unterschiedlich sein können — ebenfalls die vorgesehene Medikation erfolgreich an Menschen abgeben, wenn sie dem erarbeiteten Leistungsprofil genügen.

5.7.4 Es sind ausreichende Einzelheiten der Prüfmethodik festzulegen, um eine unabhängige Verifizierung des Leistungsprofils zu ermöglichen.

ANMERKUNG Behördliche Genehmigungen können verlangen, dass Einzelheiten den für Bestimmungen zuständigen Behörden zur Verfügung gestellt werden, so dass die Verfahren durch diese Behörden bewertet und wiederholt werden können.

5.8 Prüfanforderungen

5.8.1 NFIS, die einem Normalklima sowie kühlen und heißen Umgebungen ausgesetzt wurden, sowie nach der Prüfung auf die angegebene Lebensdauer (Gebrauchsbedingungen)

Bei Prüfung nach 6.2.2:

- müssen die NFIS eine Dosiergenauigkeit innerhalb der in 5.3 festgelegten Grenzwerte aufweisen, wenn sie einem Normalklima sowie kühlen und heißen Umgebungen ausgesetzt wurden;
- darf keines der NFIS nach dem Aussetzen gegenüber einem Normalklima sowie kühlen und heißen Umgebungen sichtbare Defekte aufweisen;
- müssen die NFIS nach dem Aussetzen gegenüber einem Normalklima sowie kühlen und heißen Umgebungen ein Leistungsprofil innerhalb der vom Hersteller festgelegten Grenzwerte aufweisen;
- darf keines der NFIS nach Prüfung auf die angegebene Lebensdauer sichtbare Defekte aufweisen;
- müssen die NFIS nach Prüfung auf die angegebene Lebensdauer eine Dosiergenauigkeit innerhalb der in 5.3 festgelegten Grenzwerte aufweisen;
- müssen die NFIS nach Prüfung auf die angegebene Lebensdauer ein Leistungsprofil innerhalb der vom Hersteller festgelegten Grenzwerte aufweisen.

NFIS mit vorgefüllten nicht austauschbaren Dosierkammern, deren vertretbare Umgebungstemperaturen niedriger und/oder höher sind als die in diesem Dokument festgelegten, müssen der Prüfung bei den Extremwerten dieser vertretbaren Temperaturen unterzogen werden. Diese vertretbaren Umgebungstemperaturen müssen in der Gebrauchsanweisung angegeben werden.

NFIS zum Einmalgebrauch müssen von der Prüfung auf die angegebene Lebensdauer ausgeschlossen werden.

5.8.2 Lagerung in trockener Hitze – Vorbehandlung

Bei Prüfung nach 6.2.3:

- darf keines der NFIS nach Lagerung in trockener Hitze sichtbare Defekte aufweisen;
- müssen die NFIS nach Lagerung in trockener Hitze eine Dosiergenauigkeit innerhalb der in 5.3 festgelegten Grenzwerte aufweisen;
- müssen die NFIS nach Lagerung in trockener Hitze ein Leistungsprofil innerhalb der vom Hersteller festgelegten Grenzwerte aufweisen.

NFIS mit vorgefüllten nicht austauschbaren Dosierkammern mit einer niedrigeren vertretbaren Lagerungstemperatur müssen der Vorbehandlung bei einer Temperatur, die nicht niedriger als die in der Gebrauchsanweisung festgelegte Temperatur ist, unterzogen werden.

5.8.3 Lagerung in feuchter Wärme – Vorbehandlung

Bei Prüfung nach 6.2.4:

- darf keines der NFIS nach Lagerung in feuchter Wärme sichtbare Defekte, die den sicheren Gebrauch beeinträchtigen könnten, aufweisen;
- müssen die NFIS nach Lagerung in feuchter Wärme eine Dosiergenauigkeit innerhalb der in 5.3 festgelegten Grenzwerte aufweisen;
- müssen die NFIS nach Lagerung in feuchter Wärme ein Leistungsprofil innerhalb der vom Hersteller festgelegten Grenzwerte aufweisen.

NFIS mit vorgefüllten nicht austauschbaren Dosierkammern mit einer höheren vertretbaren Lagerungstemperatur müssen der Vorbehandlung bei einer Temperatur, die nicht niedriger als die in der Gebrauchsanweisung festgelegte Temperatur ist, unterzogen werden.

5.8.4 Lagerung in kalter Umgebung – Vorbehandlung

Bei Prüfung nach 6.2.5:

- darf keines der NFIS nach Lagerung in kalter Umgebung sichtbare Defekte aufweisen;
- müssen die NFIS nach Lagerung in kalter Umgebung eine Dosiergenauigkeit innerhalb der in 5.3 festgelegten Grenzwerte aufweisen;
- müssen die NFIS nach Lagerung in kalter Umgebung ein Leistungsprofil innerhalb der vom Hersteller festgelegten Grenzwerte aufweisen.

NFIS mit vorgefüllten nicht austauschbaren Dosierkammern mit einer höheren vertretbaren minimalen Lagerungstemperatur müssen der Vorbehandlung bei einer Temperatur, die nicht höher als die in der Gebrauchsanweisung festgelegte vertretbare minimale Temperatur ist, unterzogen werden.

5.8.5 Zyklische Prüfung – Vorbehandlung

Bei Prüfung nach 6.2.6:

- darf keines der NFIS nach Lagerung in einem zyklischen Klima sichtbare Defekte aufweisen;
- müssen die NFIS nach Lagerung in einem zyklischen Klima eine Dosiergenauigkeit innerhalb der in 5.3 festgelegten Grenzwerte aufweisen;
- müssen die NFIS nach Lagerung in einem zyklischen Klima ein Leistungsprofil innerhalb der vom Hersteller festgelegten Grenzwerte aufweisen.

Bei NFIS mit vorgefüllten nicht austauschbaren Dosierkammern müssen die Anforderungen dieses Unterabschnitts nicht erfüllt werden.

5.8.6 Freier Fall – Vorbehandlung

Bei Prüfung nach 6.2.7:

- darf keines der NFIS mit austauschbaren Dosierkammern nach dem freien Fall sichtbare Defekte aufweisen, außer Rissen in den Dosierkammern, die für den Anwender klar ersichtlich sind;
- darf keines der NFIS mit nicht austauschbaren Dosierkammern nach dem freien Fall sichtbare Defekte aufweisen, außer Rissen in den Dosierkammern, die für den Anwender klar ersichtlich sind;
- müssen die NFIS nach dem freien Fall eine Dosiergenauigkeit innerhalb der in 5.3 festgelegten Grenzwerte aufweisen;
- müssen die NFIS nach dem freien Fall ein Leistungsprofil innerhalb der vom Hersteller festgelegten Grenzwerte aufweisen.

5.8.7 Schwingungen und Schocken – Vorbehandlung

Bei Prüfung nach 6.2.8:

- darf keines der NFIS nach der Beanspruchung durch Schwingungen und Schocken sichtbare Defekte aufweisen;
- müssen die NFIS nach der Beanspruchung durch Schwingungen und Schocken eine Dosiergenauigkeit innerhalb der in 5.3 festgelegten Grenzwerte aufweisen;

- müssen die NFIS nach Beanspruchung durch Schwingungen und Schocken ein Leistungsprofil innerhalb der vom Hersteller festgelegten Grenzwerte aufweisen.

NFIS mit begrenzten Beanspruchungsbedingungen für Schwingungen und Schocken müssen der Prüfung bei den vertretbaren Bedingungen unterzogen werden, und diese vertretbaren Bedingungen müssen in der Gebrauchsanweisung angegeben werden.

5.8.8 Transport – Vorbehandlung

Eine neue Reihe von NFIS (in ihren Endverpackungen) wird Transportbedingungen ausgesetzt, die mit den für den Versand der Endprodukte vorgesehenen Bedingungen übereinstimmen.

Die Normverfahren für diese Arten von Untersuchungen können Verfahren nach ASTM D4169 und ISTA-Verfahren oder einen tatsächlichen Versand des Produkts vor Durchführung der Prüfung einschließen.

Wenn Transportuntersuchungen im Sinne eines Worst-Case-Falls und für den üblichen Versand als nicht repräsentativ erwogen werden, dann ist nicht vorgesehen, diese in Kombination mit einer anderen Prüfung mit Vorbehandlung durchzuführen.

5.8.9 NFIS mit elektrischen Bauteilen, für die elektromagnetische Verträglichkeit (EMV) erforderlich ist

5.8.9.1 Allgemeines

Die in 5.6.8.2 und 5.6.8.3 angegebenen Anforderungen ersetzen die in IEC 60601-1-2 festgelegten, da jene Norm nur Anforderungen für elektromedizinische Geräte im Allgemeinen enthält und nicht spezielle Geräte behandelt wie NFIS.

ANMERKUNG 1 Grundlage der in 5.6.8.2 und 5.6.8.3 festgelegten Prüfungen sind die Anforderungen aus der Kollateralnorm IEC 60601-1-2:2001. In dieser Norm sind EMV-Verweisungen auf IEC 61000-4-1 angegeben (sowie im Besonderen auf IEC 61000-4-2:2008 und IEC 61000-4-3:2020. Der Messbereich in dieser Norm umfasst alle Frequenzen mobiler Kommunikationssysteme.

ANMERKUNG 2 Diese Anforderungen gelten nur für NFIS mit elektronischen Bauteilen.

5.8.9.2 Elektrostatische Entladung

Bei Prüfung nach 6.2.9:

- darf keines der NFIS nach der Beanspruchung durch die Stufen der elektrostatischen Entladung sichtbare Defekte aufweisen;
- müssen die NFIS nach der Beanspruchung durch die Stufen der elektrostatischen Entladung eine Dosiergenauigkeit innerhalb der in 5.3 festgelegten Grenzwerte aufweisen;
- müssen die NFIS nach der Beanspruchung durch die Stufen der elektrostatischen Entladung ein Leistungsprofil innerhalb der vom Hersteller festgelegten Grenzwerte aufweisen.

5.8.9.3 Abgestrahlte Funkfrequenzfelder (RF)

Bei Prüfung nach 6.2.9:

- darf keines der NFIS während des Funkfrequenzdurchgangs fehlerhafte Anzeigen abgeben;
- darf keines der NFIS nach der Beanspruchung durch die abgestrahlten Frequenzfelder sichtbare Defekte aufweisen;

- müssen die NFIS nach der Beanspruchung durch die abgestrahlten Frequenzfelder eine Dosiergenauigkeit innerhalb der in 5.3 festgelegten Grenzwerte aufweisen;
- müssen die NFIS nach der Beanspruchung durch die abgestrahlten Frequenzfelder ein Leistungsprofil innerhalb der vom Hersteller festgelegten Grenzwerte aufweisen.

5.8.10 Wasser- und Staubbeständigkeit

Bei Prüfung nach 6.2.11:

- muss das NFIS die Anforderungen von IP55 (in Übereinstimmung mit IEC 60529) erfüllen, außer die Gebrauchsanweisung legt einen höheren IP-Schutzgrad fest.
- müssen die NFIS nach Beanspruchung durch Eindringen von Wasser und Staub ein Leistungsprofil innerhalb der vom Hersteller festgelegten Grenzwerte aufweisen.

5.8.11 Vorrichtung zur Selbstblockierung

Bei Prüfung nach 6.2.12:

- muss die Dosierkammer nach Abgabe der vorgesehenen Dosis passiv und automatisch gebrauchsunfähig gemacht werden.

6 Prüfverfahren

6.1 Allgemeines

Von jedem NFIS darf nur das Resultat einer Prüfreihe zur Bestimmung der Ungenauigkeit herangezogen werden.

Bei NFIS mit variabler Dosierung muss jede der geforderten Dosisgrößen (d. h. $V_{\min}$, V_{mid} und $V_{\max}$) separat zur Ermittlung der Dosiergenauigkeit bewertet werden. Ein einzelnes NFIS mit Dosierkammer kann zur Bewertung von einer Prüfreihe $V_{\min}$, V_{mid} und $V_{\max}$ herangezogen werden.

ANMERKUNG 1 Indem aus jeder NFIS/Dosierkammer-Kombination von jeder Dosisgröße eine Dosis verwendet wird und die Reihenfolge bei der Probenahme der unterschiedlichen Dosisvolumina randomisiert wird, wird sichergestellt, dass sowohl Schwankungen innerhalb eines Geräts als auch Schwankungen von Gerät zu Gerät in der Messung enthalten sind.

Bei NFIS mit fester Dosisgröße, die mehrere Dosen enthalten, kann von jedem NFIS nur eine Dosis zur Ermittlung der Dosiergenauigkeit verwendet werden. Die zu verwendende Dosis sollte für jede NFIS/Dosierkammer-Kombination einer bestimmten Reihenfolge folgen. (z. B. sollte bei einer Dosierkammer, die 5 Dosen enthält, die erste Dosis aus der ersten NFIS/Dosierkammer-Kombination verwendet werden, die zweite Dosis aus der zweiten NFIS/Dosierkammer-Kombination, die dritte Dosis aus der dritten NFIS/Dosierkammer-Kombination und nach der fünften NFIS/Dosierkammer-Kombination wird wiederholt und erneut mit der ersten Dosis begonnen).

ANMERKUNG 2 Indem aus jeder NFIS/Dosierkammer-Kombination eine Dosis genommen wird und die Dosen einer bestimmten Abfolge nach genommen werden, wird sichergestellt, dass sowohl Schwankungen innerhalb eines Geräts als auch Schwankungen von Gerät zu Gerät in der Messung enthalten sind.

ANMERKUNG 3 Um die verschiedenen Prüfanforderungen aus Abschnitt 5 zu erfüllen und die für die Durchführung der Prüfung benötigte Probenanzahl klein zu halten, können dieselben NFIS für die verschiedenen Tests verwendet werden, die in 6.2.2 bis 6.2.9 spezifiziert sind. Es ist nicht erforderlich, die in 6.2.2 bis 6.2.9 festgelegten Prüfbewertungen (Dosiergenauigkeit, Leistungsprofil und Sichtprüfung) nach jeder Vorbehandlung durchzuführen. In solchen Fällen können die Prüfbewertungen nach der letzten Vorbehandlung durchgeführt werden, für die die NFIS-Proben verwendet wurden. Falls diese letzten Prüfbewertungen zu einem Fehler führen, ist der Hersteller möglicherweise nicht in der Lage zu bestimmen, welche Vorbehandlung oder welche Reihenfolge der Vorbehandlungen zu dem Fehler geführt hat.

Falls nicht anders festgelegt, sind die Prüfungen und die Prüfbewertungen im Normalklima (wie unter 6.2.2 festgelegt) durchzuführen.

Das NFIS ist nach den Anweisungen in der Gebrauchsanweisung vorzubereiten.

Jedes geeignete Prüfsystem kann für die Messung des vom NFIS abgegebenen Dosisvolumen benutzt werden, wenn damit die geforderte Genauigkeit (Kalibrierung) und Präzision (Gauge R&R; Wiederhol- und Vergleichspräzision) erzielt werden kann. Die Wiederholpräzision und die Vergleichpräzision (Gauge R&R) des Prüfgeräts dürfen nicht größer sein als 20 % des zulässigen Toleranzbereiches für jede gegebene Messung. Für einseitige Toleranzen muss ein Intervall festgelegt werden, indem der fehlende Endpunkt hinzugefügt wird (d. h. nicht als eine Spezifikationsgrenze). Bei der Messung zerstörender Prüfungen darf die Gauge R&R nicht größer sein als 30 % des zulässigen Toleranzbereiches. Die Gauge R&R sollte mindestens ± 2 Standardabweichungen umfassen (dadurch werden etwa 95 % der Abweichung erfasst).

ANMERKUNG 4 Ein zusätzlicher Endpunkt für einseitige Toleranzen kann auf physikalischen Beschränkungen des NFIS oder des Messsystems beruhen (bspw. weil eine Zeitdauer nicht negativ sein kann) oder auf der Verteilung der Messergebnisse beruhen (z. B. Festlegen des Endpunkts beim 6-Fachen der Standardabweichung bezogen auf den Mittelwert).

Bei attributiven Verfahren muss eine attributive Gauge R&R verwendet werden. Die Gesamtwirksamkeit:

$$E = n_{\text{correct}}/n_{\text{total}}$$

muss mindestens 0,90 (90 %) betragen und die Wahrscheinlichkeit einer falschen Annahme:

$$P(FA) = n_{FA}/n_{\text{reject}}$$

darf nicht größer sein als 0,025 (2,5 %).

Dabei ist:

n_{total} die Gesamtzahl der vorgenommenen Bewertungen;

n_{correct} die Anzahl der korrekten vorgenommenen Bewertungen;

n_{FA} die Anzahl der abzulehnenden Objekte (d. h. Objekte, die abgelehnt werden sollten), die aber angenommen worden sind (falsche Annahme);

n_{reject} die Gesamtzahl der Objekte, die abgelehnt werden sollten.

BEISPIEL Aus der Gauge R&R mit einem Präzision/Toleranz-Verhältnis von 20 % geht ein Messsystem mit einer Spezifikationsgrenze der Messung von $\pm 0,01$ ml (Bereich von 0,02 ml) hervor, was bedeutet, dass die Gauge R&R (4 Standardunsicherheiten) gleich $0,02 \text{ ml}/5 = 0,004 \text{ ml}$ ist. Die Messunsicherheit beträgt ± 2 Standardabweichungen (GUM), was gleich $0,002 \text{ ml}$ ist.

Das NFIS muss entweder manuell oder automatisch betrieben werden, in einer Weise, die die Verwendung durch einen Endanwender simuliert, wie in der Gebrauchsanweisung angegeben.

6.2 Durchführungen der Prüfungen

6.2.1 Allgemeines

Unter Anwendung der Vertrauensniveaus von 0,950 (95 %) und 0,975 (97,5 %) kann das beidseitige statistische Toleranzintervall für eine gegebene Prüfung und ein gegebenes V_{set} berechnet werden.

Der Hersteller muss eine Anzahl an NFIS für den Test auswählen, mit n bezeichnet, die geeignet für die in 6.2.2 bis 6.2.9 festgelegten Prüfungen sind. Die Anzahl der NFIS bei diesen Prüfungen darf nicht weniger als 20 betragen.

Tabelle 1 — Toleranzgrenzfaktoren in Abhängigkeit vom Vertrauensniveau, dem vorgegebenen Gehalt und der Anzahl der Messungen

Vertrauensniveau	Vorgegebener Anteil p	Beispiele für die Anzahl der zu prüfenden NFIS n	Entsprechender Zielwert k für jedes n (von Anhang A)
0,95	$(p = 0,975)$	60	2,670
		30	2,921
		25	3,015
		20	3,154
0,95	$(p = 0,950)$	60	2,335
		30	2,555
		25	2,638
		20	2,760

ANMERKUNG 1 Die Anzahl an NFIS n in Tabelle 1 ist nur als Beispiel angegeben.

ANMERKUNG 2 Die Stichprobenanweisungen für Prüfungen, die für dieses Dokument ausgewählt wurden, sind dazu bestimmt, die Konstruktion mit einem hohen Vertrauensintervall zu verifizieren. Die Stichprobenanweisung ersetzt nicht die grundlegenden Qualitätssysteme zur Herstellung, einschließlich die Anforderungen an die Chargenfreigabe, die in Normen zu Qualitätssystemen behandelt werden, z. B. die ISO 9000-Familie oder in der ISO 13485.

Tabelle 2 — Prüfanforderungen für NFIS

Vertrauensniveau	Vorgegebener Anteil	Unterabschnitt	Beschreibungen	Dosierkammer, austauschbar	Dosierkammer vorgefüllt, nicht austauschbar	Leere Dosierkammer, nicht austauschbar
0,95	$(p = 0,975)$	5.8.1 ^a	Normalklima, kühl, heiß, Lebensdauer	x	x ^b	x
		5.8.2	Lagerung in trockener Hitze	x	x ^c	x
		5.8.3	Lagerung in feuchter Wärme	x	x ^c	x
		5.8.4	Lagerung in kalter Umgebung	x	x ^d	x

Tabelle 2 (fortgesetzt)

Vertrauensniveau	Vorgegebener Anteil	Unterabschnitt	Beschreibungen	Dosierkammer, austauschbar	Dosierkammer vorgefüllt, nicht austauschbar	Leere Dosierkammer, nicht austauschbar
0,95	(p = 0,975)	5.8.5	Zyklisches Klima	x	—	x
		5.8.6 ^e	Freier Fall	x	x	x
		5.8.7 ^f	Schwingungen, Schock	x	x	x
		5.8.8	Transport	x	x	x
		5.8.9.2 ^g	Elektrostatische Entladung	x	x	x
		5.8.9.3 ^g	RF	x	x	x

- ^a NFIS zum Einmalgebrauch unterliegen nicht der Prüfung auf die angegebene Lebensdauer. Zusätzlich muss ein neues Injektionsgerät zum Einmalgebrauch für alle anderen Prüfungen in 6.2.2 verwendet werden.
- ^b NFIS mit vorgefüllten nicht austauschbaren Dosierkammern, die andere vertretbare Umgebungstemperaturen als die in diesem Dokument angegebenen fordern, müssen der Prüfung bei der höchsten vertretbaren Temperatur unterzogen werden, welche in der Gebrauchsanweisung angegeben sein muss.
- ^c NFIS mit vorgefüllten nicht austauschbaren Dosierkammern mit einer niedrigeren vertretbaren Lagerungstemperatur müssen der Prüfung bei der höchsten vertretbaren Temperatur unterzogen werden.
- ^d NFIS mit vorgefüllten nicht austauschbaren Dosierkammern mit einer höheren vertretbaren Lagerungstemperatur müssen der Prüfung bei der niedrigsten vertretbaren Temperatur unterzogen werden.
- ^e Bei NFIS mit nicht austauschbaren Dosierkammern ist eine ausreichende Anzahl an NFIS für die Prüfung durch freien Fall erforderlich. Es muss sichergestellt werden, dass *n* NFIS zur Prüfung der Dosiergenauigkeit zur Verfügung stehen.
- ^f NFIS, die die Anforderungen nach Beanspruchung durch Schwingungen und Schocken, wie in diesem Dokument beschrieben, nicht erfüllen, müssen der Prüfung unter vertretbaren Bedingungen unterzogen werden. Diese Bedingungen müssen in der Gebrauchsanweisung angegeben sein.
- ^g NFIS ohne elektronische Bauteile dürfen nicht der Prüfung auf elektromagnetische Verträglichkeit unterzogen werden.

6.2.2 NFIS, die einem Normalklima sowie kühlen und heißen Umgebungen ausgesetzt wurden sowie der Prüfung auf die angegebene Lebensdauer

6.2.2.1 Prüfung nach Lagerung in Normalklima

Eine Anzahl *n* neuer NFIS ist mindestens 4 h bei Normalklima, wie nachfolgend festgelegt, zu lagern.

- Temperatur: von 18 °C bis 28 °C
- relative Luftfeuchte: von 25 % RH bis 75 % RH

Die *n* neuen NFIS müssen in Übereinstimmung mit 6.3.1 auf Dosiergenauigkeit geprüft werden.

Das Leistungsprofil der *n* NFIS ist zu messen und es ist zu überprüfen, ob das Profil den Spezifikationen des Herstellers entspricht.

6.2.2.2 Prüfung nach Lagerung in kühler Umgebung

- Wiederverwendbare NFIS mit austauschbaren Behältern: Dieselben NFIS sind mindestens 4 h in einer Prüfkammer, in der die nachfolgend festgelegten kühlen Bedingungen herrschen, zu lagern

- NFIS mit nicht austauschbaren Behältern, die entweder integriert sind oder vom Anwender in das NFIS eingefügt werden: Eine Anzahl n neuer NFIS ist mindestens 4 h in einer Prüfkammer, in der die nachfolgend festgelegten kühlen Bedingungen herrschen, zu lagern
 - Temperatur: $5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$.

Die Dosiergenauigkeit unter diesen Bedingungen ist nach 6.3.1 zu ermitteln:

Bei der Durchführung der Prüfung muss sichergestellt sein, dass das NFIS während der Prüfungen an die oben angegebenen klimatischen Prüfbedingungen angepasst ist. Dies kann dadurch erreicht werden, dass unter diesen klimatischen Bedingungen geprüft wird, oder indem bei Normalklima geprüft wird, ohne Zeit für die Akklimatisierung nach der Entnahme aus der Prüfkammer einzuräumen. Die Prüfung bei Normalklima muss auf eine Begründung gestützt sein und die Zeitspanne ab Entnahme des NFIS bis zum Ende der Prüfung muss so kurz wie möglich sein.

Das Leistungsprofil ist unter diesen Bedingungen entsprechend der Spezifikation des Herstellers zu ermitteln.

6.2.2.3 Prüfung nach Lagerung in heißer Umgebung

- Wiederverwendbare NFIS mit austauschbaren Behältern: Dieselben NFIS sind mindestens 4 h in einer Prüfkammer, in der die nachfolgend festgelegten heißen Bedingungen herrschen, zu lagern.
- NFIS mit nicht austauschbaren Behältern, die entweder integriert sind oder vom Anwender in das NFIS eingefügt werden: Eine Anzahl n neuer NFIS ist mindestens 4 h in einer Prüfkammer, in der die nachfolgend festgelegten heißen Bedingungen herrschen, zu lagern;
 - Temperatur: $40\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$;
 - relative Luftfeuchte: $50\text{ \% RH} \pm 10\text{ \% RH}$.

Die Dosiergenauigkeit unter diesen Bedingungen ist nach 6.3.1 zu ermitteln:

Bei der Durchführung der Prüfung muss sichergestellt sein, dass das NFIS während der Prüfungen an die oben angegebenen klimatischen Prüfbedingungen angepasst ist. Dies kann dadurch erreicht werden, dass unter diesen klimatischen Bedingungen geprüft wird, oder indem bei Normatmosphäre geprüft wird, ohne Zeit für die Akklimatisierung nach der Entnahme aus der Prüfkammer einzuräumen. Die Prüfung bei Normalklima muss auf eine Begründung gestützt sein und die Zeitspanne ab Entnahme des NFIS bis zum Ende der Prüfung muss so kurz wie möglich sein.

Das Leistungsprofil ist unter diesen Bedingungen entsprechend der Spezifikation des Herstellers zu ermitteln.

6.2.2.4 Prüfung auf Lebensdauer

6.2.2.4.1 Prüfung auf Lebensdauer (wiederverwendbare NFIS mit austauschbaren Behältern)

Die angegebene Lebensdauer des NFIS ist bei sachgemäßer Anwendung vor der Überholung oder Auswechslung von Teilen zu ermitteln.

Dieselben oben verwendeten NFIS sind dem oben festgelegten Normalklima auszusetzen.

ANMERKUNG 1 Der Hersteller kann eine geringere Anzahl n für die Prüfung der angegebenen Lebensdauer wählen als die für vorangegangene Prüfungen ausgewählte Anzahl. Dieses führt dann ebenfalls zu einem entsprechenden Zielwert für k für diese veränderte Anzahl n .

n NFIS, wie oben getestet, sind der Prüfung auf die angegebene Lebensdauer (unter Nachahmung der manuellen Anwendung nach der Gebrauchsanweisung) wie folgt zu unterziehen:

- a) die Verschlusskappe ist dauerhaft abzunehmen, wenn dies keinen Einfluss auf die Sicherheit der NFIS hat;