

DIN ISO 11040-4

ICS 11.040.25

Einsprüche bis 2017-03-13
Vorgesehen als Ersatz für
DIN ISO 11040-4:2007-10

Entwurf

**Vorgefüllte Spritzen –
Teil 4: Spritzenzylinder aus Glas für Injektionspräparate und sterilisierte
und vormontierte Spritzen zur Abfüllung (ISO 11040-4:2015);
Text Deutsch und Englisch**

Prefilled syringes –

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

Text in German and English

Seringues préremplies –

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

Texte en allemand et anglais

Anwendungswarnvermerk

Dieser Norm-Entwurf mit Erscheinungsdatum 2017-01-13 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, 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 120 Seiten

DIN-Normenausschuss Medizin (NAMED)

Inhalt

	Seite
Vorwort	5
Nationaler Anhang NA (informativ) Literaturhinweise	7
Einleitung	9
1 Anwendungsbereich.....	10
2 Normative Verweisungen	10
3 Begriffe	11
4 Allgemeine Anforderungen.....	12
4.1 Qualitätsmanagementsysteme	12
4.2 Prüfung.....	12
4.3 Dokumentation	13
5 Spritzenzylinder.....	13
5.1 Ausführung inklusive Maße.....	13
5.2 Funktionsprüfung der Luer-Verbindung.....	16
5.3 Werkstoff.....	17
5.4 Leistungsanforderungen.....	17
5.4.1 Wasserbeständigkeit.....	17
5.4.2 Restspannung.....	17
5.4.3 Silikonisierung der Innenwandung.....	17
5.4.4 Bruchfestigkeit des Flansches.....	17
5.4.5 Bruchfestigkeit des Luer-Kegels	17
6 Sterilisierte und vormontierte Spritzen zur Abfüllung.....	18
6.1 Allgemeines	18
6.2 Sterilität	18
6.3 Pyrogenität/Endotoxine	19
6.4 Partikel.....	19
6.5 Zusätzliche Anforderungen an einzelne Komponenten der sterilisierten und vormontierten Spritzen zur Abfüllung	19
6.5.1 Zylinder	19
6.5.2 Kanüle.....	20
6.5.3 Verschlusssystem	21
6.6 Integrität von Verschlusssystem und Spritzenzylinder	22
7 Verpackung.....	22
8 Etikettierung	22
Anhang A (informativ) Beispiele für Typen von sterilisierten und vormontierten Spritzen zur Abfüllung	23
A.1 Komponenten.....	23
A.2 Beschreibung von Verschlusssystemen	23
A.2.1 Allgemeines	23
A.2.2 Verschlüsse für Spritzen mit Luer-Kegel nach ISO 594-1	24
A.2.3 Verschlüsse für Spritzen mit Luer-Lock-Kegel nach ISO 594-2	24
A.2.4 Spritze mit fest eingesetzter Kanüle.....	24
Anhang B (informativ) Kopfausführungen	25

Anhang C (informativ) Prüfverfahren für Spritzenzylinder	27
C.1 Bruchfestigkeit des Flansches	27
C.1.1 Kurzbeschreibung	27
C.1.2 Werkstoffe	27
C.1.3 Prüfeinrichtung	27
C.1.4 Vorbereitung und Aufbewahrung der Prüfproben	28
C.1.5 Durchführung	29
C.1.6 Angabe der Ergebnisse	30
C.1.7 Prüfbericht	30
C.2 Bruchfestigkeit des Luer-Kegels	30
C.2.1 Kurzbeschreibung	30
C.2.2 Werkstoffe	31
C.2.3 Prüfeinrichtung	31
C.2.4 Durchführung	32
C.2.5 Angabe der Ergebnisse	32
C.2.6 Prüfbericht	32
Anhang D (informativ) Probenvorbereitung für die Endotoxin und Partikelbestimmung	33
D.1 Endotoxine	33
D.1.1 Allgemeines	33
D.1.2 Werkstoffe und Ausrüstung	33
D.1.3 Durchführung	33
D.2 Partikel	34
D.2.1 Allgemeines	34
D.2.2 Werkstoffe und Ausrüstung	34
D.2.3 Durchführung	34
Anhang E (informativ) Gleitkraft Prüfverfahren zur Beurteilung der Spritzen Silikonisierung	37
E.1 Zweck	37
E.2 Werkstoffe	37
E.3 Prüfeinrichtung	37
E.4 Durchführung	37
E.5 Prüfbericht	39
Anhang F (informativ) Prüfung der Kanülen-Durchstechkraft	40
F.1 Kurzbeschreibung	40
F.2 Prüfeinrichtung	40
F.3 Werkstoffe	40
F.4 Durchführung	40
F.5 Prüfbericht	42
Anhang G (normativ) Prüfverfahren und Verschlussysteme	43
G.1 Kanülen-Auszugskraft	43
G.1.1 Kurzbeschreibung	43
G.1.2 Werkstoffe	43
G.1.3 Prüfeinrichtung	43
G.1.4 Vorbereitung und Aufbewahrung der Prüfproben	43
G.1.5 Durchführung	43
G.1.6 Angabe der Ergebnisse	44
G.1.7 Prüfbericht	44
G.2 Prüfung des Verschlussystems auf Flüssigkeitsleckage	45
G.2.1 Kurzbeschreibung	45
G.2.2 Reagenzien und Materialien	45
G.2.3 Prüfeinrichtung	45
G.2.4 Vorbereitung und Aufbewahrung der Prüfproben	45
G.2.5 Durchführung	45
G.2.6 Angabe der Ergebnisse	47

G.2.7	Prüfbericht.....	47
G.3	Abzugskraft des Luer-Lock-Adapterkragens.....	48
G.3.1	Kurzbeschreibung	48
G.3.2	Werkstoffe.....	49
G.3.3	Prüfeinrichtung.....	49
G.3.4	Vorbereitung und Aufbewahrung der Prüfproben	49
G.3.5	Durchführung.....	50
G.3.6	Angabe der Ergebnisse	50
G.3.7	Prüfbericht.....	50
G.4	Drehmomentwiderstand des Luer-Lock-Adapterkragens	50
G.4.1	Kurzbeschreibung	50
G.4.2	Werkstoffe.....	51
G.4.3	Prüfeinrichtung.....	51
G.4.4	Vorbereitung und Aufbewahrung der Prüfproben und Prüfstücke.....	52
G.4.5	Durchführung.....	52
G.4.6	Angabe der Ergebnisse	52
G.4.7	Prüfbericht.....	52
G.5	Losdrehmoment einer festen Luer-Lock-Spitzenkappe.....	52
G.5.1	Kurzbeschreibung	52
G.5.2	Werkstoffe.....	53
G.5.3	Prüfeinrichtung.....	53
G.5.4	Vorbereitung und Aufbewahrung der Prüfproben und Prüfstücke.....	53
G.5.5	Durchführung.....	53
G.5.6	Angabe der Ergebnisse	53
G.5.7	Prüfbericht.....	53
G.6	Abzugskraft der Spitzenkappe oder des Kanülenschutzes	54
G.6.1	Verfahren 1	54
G.6.2	Verfahren 2	56
	Anhang H (informativ) Dichtheitsprüfung mit Farbstofflösung	59
H.1	Allgemeines	59
H.2	Kurzbeschreibung	59
H.3	Prüfeinrichtung, Geräte und Reagenzien	59
H.4	Vorbereitung und Aufbewahrung der Prüfproben und Prüfstücke.....	60
H.5	Durchführung.....	60
H.6	Prüfbericht.....	61
	Literaturhinweise.....	62

Nationales Vorwort

Diese Deutsche Norm ist die Übersetzung der Internationalen Norm ISO 11040-4:2015, die im Technischen Komitee ISO/TC 76 *Transfusion, infusion and injection, and blood processing equipment for medical and pharmaceutical use* erarbeitet wurde.

Das für dieses Dokument verantwortliche Komitee ist ISO/TC 76/WG 4, *Elastomeric parts and components and related secondary packaging components*.

Um Zweifelsfälle in der Übersetzung auszuschließen, ist die englische Originalfassung des ISO/DIS 11040-4 entsprechend der diesbezüglich durch ISO erteilten Erlaubnis beigefügt. Die Nutzungsbedingungen für den deutschen Text des Norm-Entwurfes gelten gleichermaßen auch für den englischen ISO-Text.

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

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

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

ISO 178	siehe	DIN EN ISO 178
ISO 180	siehe	DIN EN ISO 180
ISO 527-2	siehe	DIN EN ISO 527-2
ISO 720:1985	siehe	DIN ISO 720:1989-12
ISO 2039-2	siehe	DIN EN ISO 2039-2
ISO 2859-1	siehe	DIN ISO 2859-1
ISO 3951	siehe	DIN ISO 3951
ISO 4802-1	siehe	DIN ISO 4802-1
ISO 4802-2	siehe	DIN ISO 4802-2
ISO 7619-1	siehe	DIN ISO 7619-1
ISO 7864	siehe	DIN EN ISO 7864
ISO 7886-1:1993	siehe	DIN EN ISO 7886-1:1997-10
ISO 8871-1	siehe	DIN EN ISO 8871-1
ISO 9626	siehe	DIN EN ISO 9626
ISO 10993-1	siehe	DIN EN ISO 10993-1
ISO 10993-7	siehe	DIN EN ISO 10993-7
ISO 11040-5	siehe	DIN ISO 11040-5
ISO 11135-1	siehe	DIN EN ISO 11135-1

ISO 11137 (alle Teile)	siehe	DIN EN ISO 11137 (alle Teile)
ISO 11140 (alle Teile)	siehe	DIN EN ISO 11140 (alle Teile)
ISO 11608-2	siehe	DIN EN ISO 11608-2
ISO 11608-5	siehe	DIN EN ISO 11608-5
ISO 14644-1	siehe	DIN EN ISO 14644-1
ISO 14937	siehe	DIN EN ISO 14937
ISO 15378	siehe	DIN EN ISO 15378
ISO 17665-1	siehe	DIN EN ISO 17665-1
ISO 23908	siehe	DIN EN ISO 23908
ISO 80369-1	siehe	DIN EN ISO 80369-1
ISO 80369-7	siehe	DIN EN ISO/IEC 80369-7

Änderungen

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

- a) Anwendungsbereich wurde durch Hinzunahme sterilisierter und vormontierter Spritzen zur Abfüllung und der relevanten Anforderungen sowie der Prüfverfahren erweitert;
- b) bei Qualitätssystemen, Prüfung und Dokumentation wurden allgemeine Anforderungen ergänzt;
- c) Anforderungen an die Etikettierung wurden überarbeitet;
- d) Anforderungen an die Verpackung wurden hinzugefügt;
- e) Anforderungen an Spritzenzylinder wurden überarbeitet durch
 - Hinzufügen von Anforderungen und entsprechender Prüfverfahren auf Bruchfestigkeit von Flansch und Luer-Kegel,
 - Hinzufügen von Anforderungen an die Silikonisierung,
 - Hinzufügen von Anforderungen und Leitlinien für die Toleranzen von konischen Luer-Verbindungsstücken sowie für die Funktionsprüfung von Luer-Verbindungen und
 - Löschen des Abschnitts zur Bezeichnung.

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

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

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

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

DIN ISO 720:1989, *Glas; Wasserbeständigkeit von Glasgrieß bei 121 °C; Prüfverfahren und Klasseneinteilung; Identisch mit ISO 720:1985*

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

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

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

DIN ISO 4802-2, *Glasartikel — Wasserbeständigkeit der inneren Oberfläche von Glasbehältern — Teil 2: Bestimmung durch Flammenspektrometrie und Klasseneinteilung (ISO 4802-2:2016); Text Deutsch und Englisch*

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

DIN EN ISO 7864, *Sterile Einmal-Injektionskanülen*

DIN EN ISO 7886-1:1997, *Sterile Einmalspritzen für medizinische Zwecke — Teil 1: Spritzen zum manuellen Gebrauch (ISO 7886-1:1993 einschließlich Technische Korrektur 1:1995); Deutsche Fassung EN ISO 7886-1:1996*

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

DIN EN ISO 9626, *Kanülenrohre aus nichtrostendem Stahl zur Herstellung von Medizinprodukten*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

DIN EN ISO/IEC 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*

Einleitung

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

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

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

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

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

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

Vorgefüllte Spritzen — Teil 4: Spritzenzylinder aus Glas für Injektionspräparate und sterilisierte und vormontierte Spritzen zur Abfüllung

1 Anwendungsbereich

Dieser Teil von ISO 11040 gilt für

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

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

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

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

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

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

2 Normative Verweisungen

Die folgenden Dokumente, die in diesem Dokument teilweise oder als Ganzes zitiert werden, sind für die Anwendung dieses Dokuments erforderlich. Bei datierten Verweisungen gilt nur die in Bezug genommene Ausgabe. Bei undatierten Verweisungen gilt die letzte Ausgabe des in Bezug genommenen Dokuments (einschließlich aller Änderungen).

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

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

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

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

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

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

ISO 7864, *Sterile hypodermic needles for single use*

ISO 7886-1:1993, *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*

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

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

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

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die folgenden Begriffe.

3.1

Kunde

Unternehmen, das Spritzenzylinder oder sterilisierte und vormontierte Spritzen zur Abfüllung kauft, um sie weiterzuverarbeiten oder gegebenenfalls zu befüllen

3.2

Hersteller

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

3.3

Kanülenschutz

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

3.4

vorgefüllte Spritze

injektionsbereites Behältnissystem, das mit dem Injektionspräparat befüllt ist

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

3.5

Spritzenzylinder

zylindrischer Glaskörper mit vorderem Ende und Fingerflansch

Anmerkung 1 zum Begriff: Siehe Bild 1.

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

3.6

sterilisierte und vormontierte Spritze zur Abfüllung

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

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

- Einbauen/Silikonisieren einer Kanüle;
- abschließendes Waschen/Pyrogenreduktion;
- Trocknen;
- Auftragen des Gleitmittels auf die Innenwandung;
- 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 abgebildet.

3.7

Spritzenverschlusssystem

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

BEISPIEL Spitzenkappe, Kanülenschutz, manipulationssicherer Originalitätsverschluss.

Anmerkung 1 zum Begriff: Siehe 3.3.

3.8

Anwender

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

4 Allgemeine Anforderungen

4.1 Qualitätsmanagementsysteme

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

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

4.2 Prüfung

4.2.1 Es kann jedes geeignete Prüfsystem verwendet werden, sofern damit die erforderliche Genauigkeit (Kalibrierung) und Präzision (Wiederhol- und Vergleichpräzision der Messung) erreicht werden kann. Die Wiederhol- und Vergleichpräzision der Prüfeinrichtung darf bei einer beliebigen Messung nicht größer sein als 20 % des zulässigen Toleranzbereichs. Bei zerstörenden Prüfmessungen darf die Wiederhol- und Vergleichpräzision der Messung nicht größer sein als 30 % des zulässigen Toleranzbereichs. Als

Mindestanforderung sollte die Wiederhol- und Vergleichpräzision der Messung den Bereich von ± 2 Standardabweichungen abdecken (sodass ungefähr 95 % der Streuung erfasst sind).

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

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

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

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

4.3 Dokumentation

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

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

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

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

5 Spritzenzylinder

5.1 Ausführung inklusive Maße

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

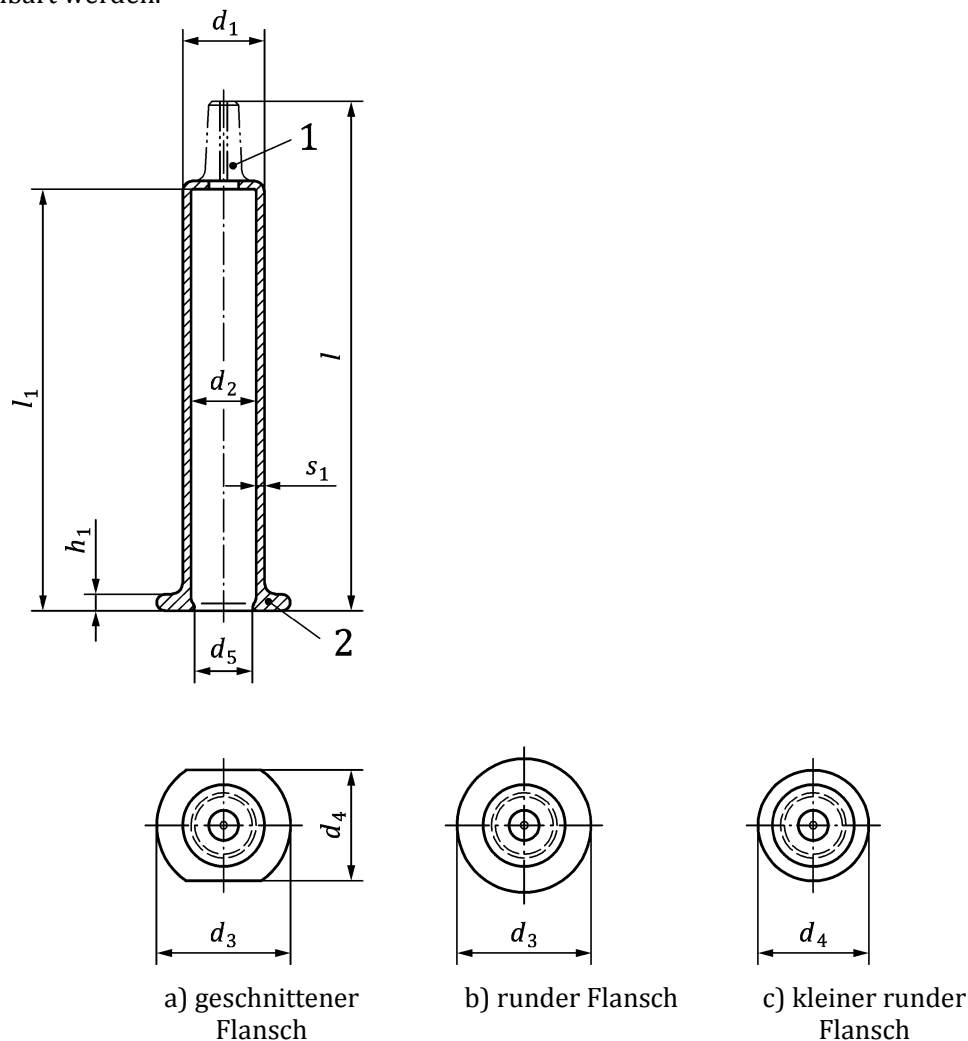
Die Art der Kopfausführung muss zwischen dem Hersteller und dem Kunden vereinbart werden. Für die Luer- und die Luer-Lock-Ausführung gelten ISO 594-1, ISO 594-2 und ISO 80369-1 mit dem Zusatz, dass das Maß des konischen Luer-Verbindungsstücks den Angaben in Bild 2 entsprechen muss.

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

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

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

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



Legende

- 1 vorderes Ende
- 2 hinteres Ende

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

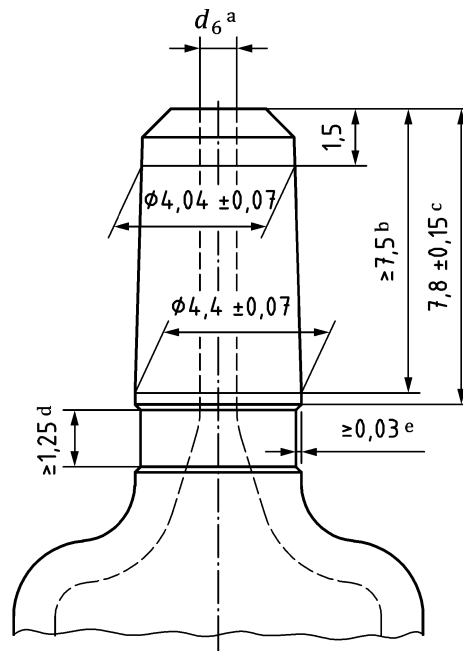
ANMERKUNG 2 Die Ausführung des Fingerflansches ist Gegenstand der Vereinbarung zwischen dem Hersteller und dem Kunden.

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

Tabelle 1 — Maße des Spritzenzylinders (siehe Bild 1)

Maße in Millimeter

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



Legende

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

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

Bild 2 — Konisches Luer-Verbindungsstück

5.2 Funktionsprüfung der Luer-Verbindung

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

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

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

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

5.3 Werkstoff

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

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

5.4 Leistungsanforderungen

5.4.1 Wasserbeständigkeit

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

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

5.4.2 Restspannung

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

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

5.4.3 Silikonisierung der Innenwandung

Für Spritzenzylinder, deren Innenwandung silikonisiert wurden, gilt 6.5.1.2.

5.4.4 Bruchfestigkeit des Flansches

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

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

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

5.4.5 Bruchfestigkeit des Luer-Kegels

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

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

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

6 Sterilisierte und vormontierte Spritzen zur Abfüllung

6.1 Allgemeines

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

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

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

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

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

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

6.2 Sterilität

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

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

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

ANMERKUNG Siehe auch die anderen anwendbaren Teile von ISO 10993.

6.3 Pyrogenität/Endotoxine

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

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

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

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

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

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

6.4 Partikel

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

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

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

Für nicht mehr sichtbare Partikel gilt Folgendes:

- Partikel ≥ 10 μm : max. 600 pro Spritze;
- Partikel ≥ 25 μm : max. 60 pro Spritze.

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

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

6.5 Zusätzliche Anforderungen an einzelne Komponenten der sterilisierten und vormontierten Spritzen zur Abfüllung

6.5.1 Zylinder

6.5.1.1 Es gelten die in Abschnitt 5 dargelegten Anforderungen.

Spezifische Ausführungsmerkmale des Glaszylinders sollten zwischen Hersteller und Kunde vereinbart werden.

6.5.1.2 Die Innenwandung des Spritzenzylinders darf silikonisiert werden. Die Grenzwerte für die Menge des Gleitmittels sind Gegenstand der Vereinbarung zwischen dem Hersteller und dem Kunden.

ANMERKUNG 1 Das Gleitmittel wird auf die Innenwandung des Spritzenzylinders aufgebracht, um die Gleiteigenschaften zu verbessern. Üblicherweise erfolgt dies in Form der Silikonisierung (z. B. durch Auftragen eines hochviskosen Silikonöls auf die innere Oberfläche des Glaszylinders oder mit einer Silikonemulsion und nachfolgender Wärmebehandlung).

Falls Silikonöl verwendet wird, sind die geltenden Anforderungen in den jeweiligen Pharmakopöen zu beachten (siehe [31] und [42]).

ANMERKUNG 2 Anhang E enthält ein geeignetes Prüfverfahren für die Bestimmung der Qualität und Gleichmäßigkeit der Silikonisierung mittels einer Gleitkraftprüfung.

ANMERKUNG 3 Prüfverfahren zur Verifizierung der Innen-Silikonisierung und eine Liste zur Beurteilung von Defekten bei Gefäßen aus Röhrglas findet sich in [25].

ANMERKUNG 4 Nachfolgend sind beispielhaft geeignete Prüfverfahren aufgeführt, um die Qualität der Behandlung der Innenwandung sichtbar zu machen:

- Prüfverfahren zur Kontrolle der Homogenität der Silikonisierung durch Verwendung von Aluminiumoxid-Pulver oder eines anderen Pulvers von festgelegter Qualität; bei dieser Prüfung wird eine festgelegte Menge Pulver durch Schütteln in der Spritze verteilt. Stellen ohne Aluminiumoxid oder Pulver zeigen eine unzureichende Silikonisierung an;
- optische Prüfverfahren.

6.5.1.3 Bei Prüfungen in Kombination mit dem gewählten Stopfen/Kolben nach ISO 11040-5 muss der Totraum in Zylinder und Düse bei vollständig eingeschobenem Stopfen/Kolben nach ISO 7886-1:1993, Anhang C bestimmt werden.

ANMERKUNG Das Prüfverfahren 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. Es ist keine Prüfung zur Ausführungsverifizierung, die zur Simulation der Anwendungsbedingungen des Spritzensystems vorgesehen ist.

6.5.2 Kanüle

6.5.2.1 Falls die sterilisierte und vormontierte Spritze zur Abfüllung mit einer fest eingesetzten Kanüle geliefert wird, gelten die Anforderungen in den Abschnitten 6.5.2.2 bis 6.5.2.4.

6.5.2.2 Die Kanüle muss hinsichtlich Werkstoff, Maße und Ausführung die folgenden Anforderungen erfüllen:

- Werkstoff und Maße des Kanülenrohrs müssen ISO 9626 entsprechen;
- Schrägung, Maße und Klebeverbindung zwischen dem Glas und der Kanüle müssen ISO 7864 entsprechen;
- die tatsächliche Kanülenlänge muss ISO 7864 entsprechen (siehe *l* in ISO 7864:1993, Bild 1).

Wenn besondere Anforderungen an die Höhe der Kanülenspitze bezogen auf Flansch oder Schulter (der Kanüle) vorliegen, beide kommen häufig vor, wenn eine Spritze mit fest eingesetzter Kanüle in einem

Injektionsapparat verwendet wird, dann sollte das Maß zwischen dem Hersteller und dem Kunden vereinbart werden.

Spezifische Ausführungsmerkmale der Kanüle sollten zwischen dem Hersteller und dem Kunden vereinbart werden.

6.5.2.3 Die Kanüle muss mit einem Gleitmittel (z. B. Silikonöl) oberflächenbehandelt sein.

ANMERKUNG 1 Dies dient dazu, den Schmerz zu minimieren, wenn die Kanüle bei der Injektion die Haut durchdringt.

Falls Silikonöl verwendet wird, sind die geltenden Anforderungen in den jeweiligen Pharmakopöen zu beachten (siehe [31] und [42]).

Die Grenzwerte der Durchdringungskraft der Kanüle sind gegebenenfalls unter Anwendung eines Risikomanagement- und Gebrauchstauglichkeit-Entwicklungsprozesses (Usability Engineering Prozess) zu ermitteln.

Messungen der Durchdringungskraft der Kanüle können hilfreich sein, um Fehler an der Kanülenspitze und der Silikonisierung festzustellen, die nicht notwendigerweise im Zusammenhang mit Schmerzen bei der Injektion stehen.

ANMERKUNG 2 Ein geeignetes Prüfverfahren für die Bestimmung der Durchdringungskraft der Kanüle ist in Anhang F beschrieben.

6.5.2.4 Sofern zutreffend, muss die Durchgängigkeit des Kanülenlumens der Spezifikation in ISO 7864 entsprechen.

6.5.2.5 Der zum Befestigen der Kanüle in dem Glaskonus verwendete Klebstoff muss die Anforderungen der relevanten Pharmakopöen und/oder andere nationale oder regionale Anforderungen erfüllen. Siehe auch ISO 10093-1 und den Abschnitt zu UV-härtendem flüssigem Klebstoff der Klasse V nach USP [36].

Die Befestigung der Kanüle im Glaskonus muss nach G.1 geprüft werden. Dieses Prüfverfahren legt keine Grenze für die Auszugskraft fest, weil diese zwischen dem Hersteller und dem Kunden zu vereinbaren ist. Siehe auch die in ISO 7864 festgelegten Grenzwerte.

6.5.3 Verschlussystem

6.5.3.1 Der Werkstoff, der in Kontakt zum Injektionspräparat geraten kann, muss die anwendbaren Anforderungen von ISO 8871-1 erfüllen. Zusätzliche Anforderungen der regionalen oder nationalen Pharmakopöen sind den Typ-I- oder Typ-II-Anforderungen in Ph. Eur. 3.2.9 [33], USP <381> [38] bzw. JP 7.03 [48] zu entnehmen, die auf Volumina > 100 ml anzuwenden sind.

6.5.3.2 Das Verschlussystem muss eine Sterilisation ermöglichen.

Die Einhaltung muss durch geeignete Verfahren nachgewiesen werden.

ANMERKUNG Bei der Ethylenoxid- und/oder Dampfsterilisation stellt die Konstruktion, inklusive des Werkstoffs des Verschlussystems, sicher, dass alle Komponenten ausreichend mit Ethylenoxidgas bzw. Wasserdampf durchdrungen werden, sodass diese Gase während der Sterilisation durch die Dichtungskomponenten sowohl den Kegel der Luer-Spritze als auch die Kanüle erreichen.

6.5.3.3 Das Verschlussystem muss bei der Prüfung nach G.2 einen angemessenen Leckagewiderstand aufweisen.

Die Grenzwerte sind Gegenstand der Vereinbarung zwischen dem Hersteller und dem Kunden.

6.5.3.4 Konische Luer-Verbindungsstücke müssen, sofern sie verwendet werden, den Normen ISO 594-1, ISO 594-2 und ISO 80369-1 entsprechen.

6.5.3.5 Luer-Lock-Adapter-(LLA-)Kragensysteme müssen bei der Prüfung nach G.3 einer Abzugskraft von mindestens 22 N standhalten.

ANMERKUNG Diese Abzugskraft entspricht der in Tabelle 2 in ISO 7864 festgelegten Mindest-Abzugskraft für Kanülen mit einem Außendurchmesser von 0,5 mm oder kleiner.

6.5.3.6 Luer-Lock-Adapter-(LLA-)Kragensysteme müssen bei der Prüfung nach G.4 einem festgelegten Drehmomentwiderstand standhalten.

Der Mindest-Drehmomentwiderstand ist Gegenstand der Vereinbarung zwischen dem Hersteller und dem Kunden.

6.5.3.7 Die Ausführung von Verschlusssystemen muss so beschaffen sein, dass

- Spitzenkappen (falls verwendet) mit einem angemessenen Drehmoment von der Spritze entfernt werden können,
- Spitzenkappen oder ein Kanülenschutz (sofern zutreffend) mit einer angemessenen Abzugskraft von der Spritze entfernt werden können bzw. kann und
- Spitzenkappen oder ein Kanülenschutz die Sterilität des Konus oder der Kanüle aufrechterhalten können bzw. kann.

Das maximal zulässige Drehmoment bzw. die maximal zulässige Abzugskraft müssen zwischen dem Hersteller und dem Kunden vereinbart werden.

Die Prüfung(en) muss bzw. müssen nach G.5 und G.6 durchgeführt werden.

6.6 Integrität von Verschlusssystem und Spritzenzylinder

Die Komponenten der sterilisierten und vormontierten Spritzen zur Abfüllung müssen während der Abfüllung, den anzuwendenden abschließenden Sterilisationen (mit feuchter Hitze durch Autoklavieren) und während Lagerung und Transport sowie bei unterschiedlichen Luftdruckeinflüssen eine ausreichende Abdichtung gegeneinander aufweisen.

Die in Anhang H beschriebene Dichtheitsprüfung mit Farbstofflösung ist ein wertvolles Verfahren, um die Dichtheit einer sterilisierten und vormontierten Spritze zur Abfüllung in der Phase der Konstruktionsentwicklung zu prüfen.

7 Verpackung

Nichtsterile Spritzenzylinder aus Glas müssen in Kunststoffschalen je nach Vereinbarung zwischen dem Hersteller und dem Kunden verpackt werden.

Für Verpackungssysteme für sterilisierte und vormontierte Spritzen zur Abfüllung siehe ISO 11040-7.

8 Etikettierung

Für die Etikettierung der Verpackung für sterilisierte und vormontierte Spritzen zur Abfüllung siehe ISO 11040-7.

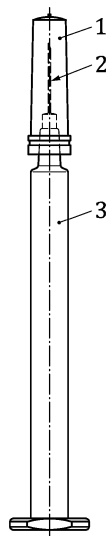
Die Etikettierung der Verpackung von Massenware („Bulkware“) ist Gegenstand der Vereinbarung zwischen dem Hersteller und dem Kunden.

Anhang A (informativ)

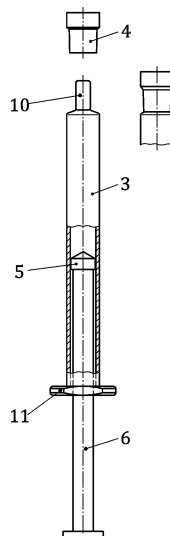
Beispiele für Typen von sterilisierten und vormontierten Spritzen zur Abfüllung

A.1 Komponenten

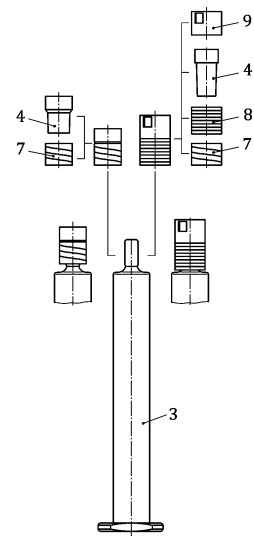
In den Bildern A.1 a), A.1 b) und A.1 c) sind häufig verwendete Komponenten von sterilisierten und vormontierten Spritzen zur Abfüllung dargestellt.



a) Spritze mit fest eingesetzter Kanüle



b) Spritze mit Luer-Kegel



c) Spritze mit Luer-Lock-Kegel und Luer-Lock-Adapter

Legende

1	Kanülenschutz	7	Luer-Lock-Adapter
2	Kanüle	8	feste Muffe
3	Spritzenzylinder	9	manipulationssichere Schutzkappe
4	Spitzenkappe	10	vorderes Ende der Spritze
5	Kolben	11	hinteres Ende der Spritze
6	Kolbenstange		

ANMERKUNG Kolben (5) und Kolbenstange (6) fallen nicht in den Anwendungsbereich dieses Teils von ISO 11040.

Bild A.1 — Beispiele für sterilisierte und vormontierte Spritzen zur Abfüllung inklusive Komponenten von Verschlusssystemen

A.2 Beschreibung von Verschlusssystemen

A.2.1 Allgemeines

Durch die Verschlusskomponenten wird die Spritze verschlossen, sodass das Injektionspräparat vollständig umschlossen bleibt und eine mikrobiologische Kontamination des Spritzeninhalts vermieden wird. Die Verschlusskomponenten werden vom Hersteller auf den Spritzenkörper der sterilisierten und

vormontierten Spritze zur Abfüllung montiert. Diese Baugruppe wird dann in ein geeignetes Verpackungssystem gepackt und durch Ethylenoxid oder ein anderes Verfahren sterilisiert.

Das Verschlusssystem kann aus

- Luer-Kegel, mit oder ohne Verriegelung, der mit einer Spitzenkappe verschlossen werden kann, und
 - Kanüle und Kanülenschutz
- bestehen.

Beispiele sind in den Bildern A.1 a), A.1 b) und A.1 c) dargestellt.

A.2.2 Verschlüsse für Spritzen mit Luer-Kegel nach ISO 594-1

Spritzen mit einem Luer-Kegel werden mit einer Spitzenkappe aus einem geeigneten Elastomerwerkstoff verschlossen.

Der Sitz der Spitzenkappe wird durch statische Reibung zwischen dem weiblichen Konus der Spitzenkappe und dem männlichen Konus des Glas-Spritzenzylinders sichergestellt; er kann durch Keramikbeschichtung oder Anrauen der Konusoberfläche verbessert werden.

In Bild A.1 b) ist dies schematisch dargestellt.

A.2.3 Verschlüsse für Spritzen mit Luer-Lock-Kegel nach ISO 594-2

Spritzen mit einem Luer-Lock-Kegel werden mit einer Spitzenkappe aus einem geeigneten Elastomerwerkstoff verschlossen, das heißt nach der Montage des Kunststoff-Luer-Lock-Adapters, der ein nach ISO 594-2 standardisiertes Gewinde aufweist, rastet die Kappe auf dem Luer-Kegel der Spritze ein, sodass beide Teile die konische Luer-Verriegelung (Luer-Lock) bilden.

Wenn zusätzlich das Abfallen oder Abrutschen des Verschlusses/Verschlusssystems verhindert werden soll, wird er bzw. es in eine Kunststoffmuffe montiert, die fest mit dem Luer-Lock-Adapter verbunden wird. Der Einfachheit halber werden derartige Verschlusssysteme, die aus dem Luer-Lock-Adapter, der Spitzenkappe und der Kunststoffmuffe bestehen, vormontiert und dann mit dem Luer-Kegel der Spritze einrastend verbunden. Dieses System stellt einen sicheren Verschluss der Spritze durch die Spitzenkappe sicher, die nun nicht mehr nur durch Reibungskräfte, sondern auch durch eine formschlüssige Verbindung in ihrer Position fixiert ist.

Diese Verschlusssysteme sind in verschiedenen Ausführungen, mit oder ohne Manipulationsschutz, erhältlich.

In Bild A.1 c) ist dies schematisch dargestellt.

A.2.4 Spritze mit fest eingesetzter Kanüle

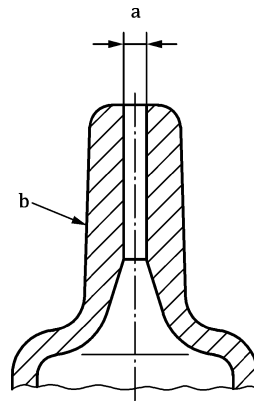
Spritzen mit einer fest eingesetzten Kanüle werden mit einem Kanülenschutz verschlossen.

Es ist wichtig, dass die Kanülenspitze, und insbesondere die Öffnung dieser Spitze, vollständig in das Elastomer des Kanülenschutzes eingebettet ist, um die Abdichtung sicherzustellen.

In Bild A.1 a) ist dies schematisch dargestellt.

Anhang B (informativ)

Kopfausführungen

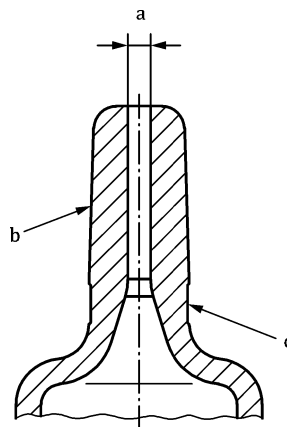


Legende

- a Zwischen dem Hersteller und dem Kunden zu vereinbaren.
- b Toleranz des Kegels, abweichend von ISO 594-1 (siehe auch 5.1).

ANMERKUNG Besondere Anforderungen an die Höhe der Luer-Spitze bezogen auf Flansch oder Schulter, beide kommen häufig vor, wenn eine Spritze mit fest eingesetzter Kanüle in einem Injektor verwendet wird, sind Gegenstand der Vereinbarung zwischen dem Hersteller und dem Kunden.

Bild B.1 — Form A: Kopfausführung eines Spritzenzylinders aus Glas mit einem 6 % Luer Kegel

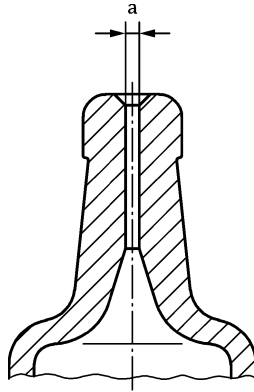


Legende

- a Zwischen dem Hersteller und dem Kunden zu vereinbaren.
- b Toleranz des Kegels, abweichend von ISO 594-2 (siehe auch 5.1).
- c Unterschnitt min. 0,03 mm, Kanten klar geformt.

ANMERKUNG Besondere Anforderungen an die Höhe der Luer-Spitze bezogen auf Flansch oder Schulter, beide kommen häufig vor, wenn eine Spritze mit fest eingesetzter Kanüle in einem Injektor verwendet wird, sind Gegenstand der Vereinbarung zwischen dem Hersteller und dem Kunden.

Bild B.2 — Form B: Kopfausführung eines Spritzenzylinders aus Glas mit einem 6 % Luer Kegel für Luer Lock Verbindung



Legende

a Abhängig vom Kanülendurchmesser.

Bild B.3 — Form C: Kopfausführung eines Spritzenzylinders aus Glas für Spritze mit fest eingesetzter Kanüle

Anhang C (normativ)

Prüfverfahren für Spritzenzylinder

C.1 Bruchfestigkeit des Flansches

C.1.1 Kurzbeschreibung

Die Prüfung dient der Bestimmung der Bruchfestigkeit des Flansches, indem auf einen Spritzenzylinder, der in einem Zylinderhalter unter der Auflage eingespannt ist, eine Kraft angewendet wird.

C.1.2 Werkstoffe

C.1.2.1 Spritzenzylinder, die zu prüfen sind; Anzahl wie erforderlich.

C.1.3 Prüfeinrichtung

C.1.3.1 Universelle Zug- und Druckprüfmaschine (insbesondere bei hohen Festigkeitswerten muss auf die Gesamtsteifigkeit des Labortisches geachtet werden), die folgenden Anforderungen genügt:

- Kraftaufnehmer 2 500 N oder mit geeignetem Messbereich für die zu messende Kraft;
- Prüfgeschwindigkeit von 100 mm/min oder wie geeignet;
- Erfassungsrate von mindestens 100 Hz.

ANMERKUNG Die Definition von Kraftaufnehmer, Prüfgeschwindigkeit und Erfassungsrate ist Gegenstand der Vereinbarung zwischen dem Hersteller und dem Kunden.

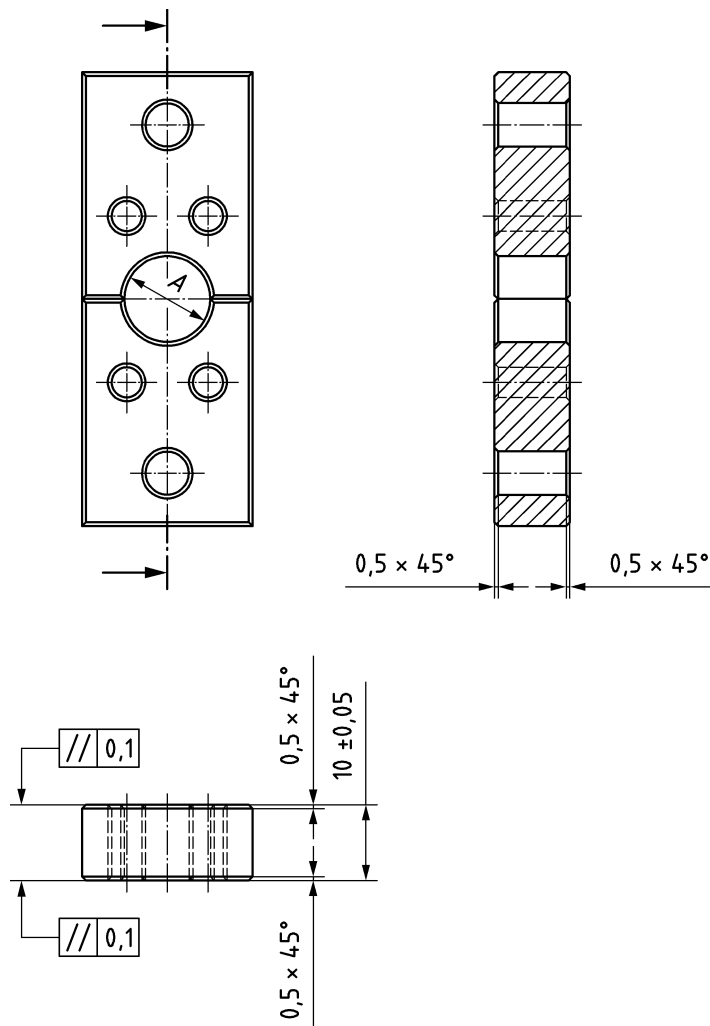
C.1.3.2 Spritzenhalter, aus geeignetem Werkstoff [z. B. Polyetheretherketon (PEEK)] gefertigt und von geeigneten Maßen.

ANMERKUNG Werkstoffe und Ausführung hängen vom vorgesehenen Verwendungszweck ab. Dies ist Gegenstand der Vereinbarung zwischen dem Hersteller und dem Kunden. In Tabelle C.1 und Bild C.1 sind Beispiele für die Maße eines Spritzenhalters angegeben.

Tabelle C.1 — Beispiele für die Maße von Spritzenhalter und Belastungsstab

Maße in Millimeter

Außendurchmesser des Spritzenzylinders	Durchmesser <i>A</i> (siehe Bild C.1)	Durchmesser <i>b</i> (siehe Bild C.2)	Radius <i>c</i> (siehe Bild C.2)
6,85	7,3	4	2
8,15	8,6	5	2,5
10,85	11,4	7	6
14,45	15,0	10	8
17,05	17,5	12	9
22,05	22,5	16	11



ANMERKUNG Für Durchmesser *A* siehe Tabelle C.1

Bild C.1 — Beispiel eines Spritzenhalters

C.1.3.3 Belastungsstab, aus geeignetem Werkstoff gefertigt und von geeigneten Maßen.

ANMERKUNG 1 Werkstoffe und Ausführung (z. B. Radius der Kurvatur, angepasst an die Ausführung der internen Spritzenschulter) hängen von der vorgesehenen Verwendung ab. Dies ist Gegenstand der Vereinbarung zwischen dem Hersteller und dem Kunden. In Tabelle C.1 und Bild C.2 sind Beispiele für die Maße des Belastungsstabs angegeben.

ANMERKUNG 2 Polyacetal mit einer Shore-Härte D nach ISO 7619-1 zwischen 80 und 90 ist ein geeigneter Werkstoff für die Kontaktfläche des Belastungsstabs. Der Stab kann aus Edelstahl gefertigt sein.

C.1.4 Vorbereitung und Aufbewahrung der Prüfproben

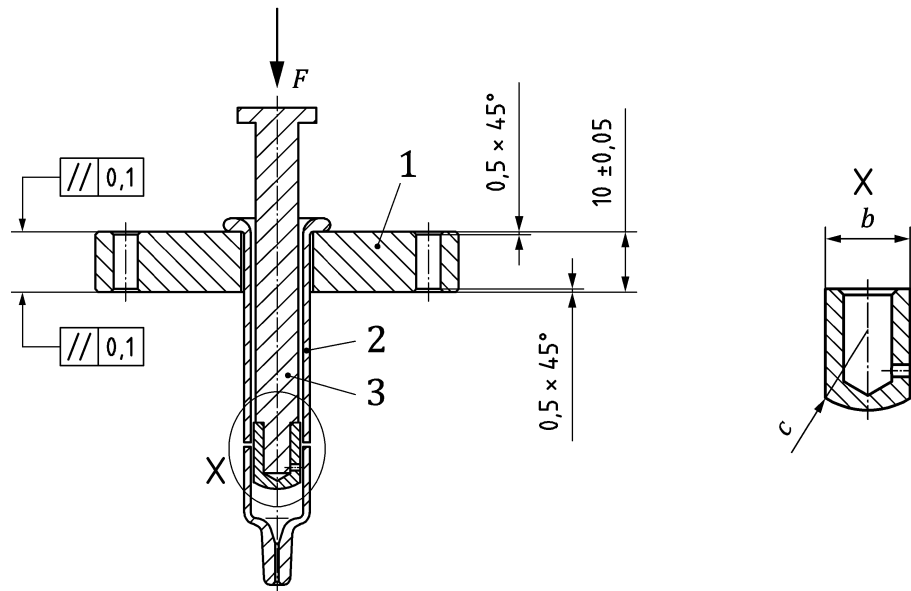
Es muss darauf geachtet werden, die Prüfproben vor der Prüfung nicht zu erschüttern.

Der Spritzenhalter und der Belastungsstab sind vor der Prüfung auf Beschädigungen zu überprüfen und regelmäßig auszutauschen.

C.1.5 Durchführung

C.1.5.1 Den zu prüfenden Spritzenzylinder in den Spritzenhalter einspannen und den Belastungsstab bis nahe an das untere Ende des Spritzenzylinders positionieren, wie in Bild C.2 dargestellt.

Maße in Millimeter



Legende

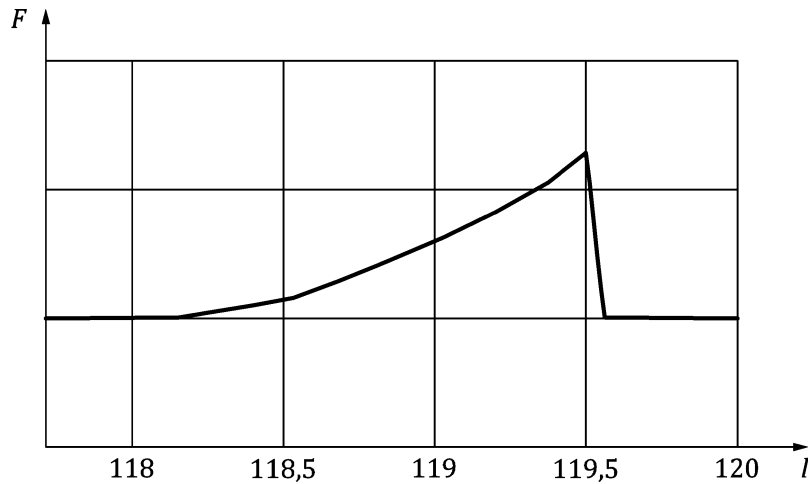
- 1 Spritzenhalter
- 2 Spritzenzylinder
- 3 Belastungsstab

ANMERKUNG Für Durchmesser b und Radius c siehe Tabelle C.1.

Bild C.2 — Positionierung von Spritzenzylinder und Belastungsstab

C.1.5.2 Die Prüfung durch Anwendung einer Prüfgeschwindigkeit von 100 mm/min (oder wie geeignet) und einer Erfassungsrate von mindestens 100 Hz starten.

C.1.5.3 Die Kraft gegen die Verschiebung aufzeichnen und ein Diagramm erstellen. Ein Beispiel dafür ist in Bild C.3 angegeben.



Legende

F Kraft in Newton
 l Weg in Millimeter

Bild C.3 — Beispiel für ein Kraft-Weg-Diagramm

C.1.6 Angabe der Ergebnisse

Den Maximalwert (Peak) in dem Kraft-Weg-Diagramm bestimmen. Dieser Wert entspricht dem Widerstand des Flansches (der Flanschfestigkeit).

C.1.7 Prüfbericht

Der Prüfbericht muss folgende Angaben enthalten:

- die Prüfgeschwindigkeit (in mm/min);
- die Erfassungsrate (in Hz);
- den Maximalwert aus dem Kraft-Weg-Diagramm für jede Probe (in N);
- die Anzahl der geprüften Proben;
- alle Abweichungen und Beobachtungen.

C.2 Bruchfestigkeit des Luer-Kegels

C.2.1 Kurzbeschreibung

Viele Luer-Spritzen sind mit einem Luer-Lock-Anschluss ausgestattet. Insbesondere bei Spritzen für Verdünnungsmittel oder Spritzen für Wasser für Injektionszwecke wird der Luer-Anschluss häufig für die Verbindung zu einem Fläschchenadapter verwendet, um eine sichere Rekonstitution des lyophilisierten Fläschcheninhalts (des Lyophilisats) zu ermöglichen.

Diese Baugruppe (Spritzenzylinder, Fläschchenadapter und Fläschchen) hat eine große Höhe in axialer Richtung und ist daher während der Rekonstitution und Handhabung einer mechanischen Belastung durch den Anwender ausgesetzt. Der schwächste Punkt dieser Baugruppe ist das vordere Ende der Spritze, das einer seitlichen Last ausgesetzt sein kann.

Die Prüfung auf Bruchfestigkeit des Luer-Kegels dient dazu, die Festigkeit des Kegels zu bestimmen, die von der Geometrie und den Eigenschaften des Glases, wie der Restspannung, abhängt.

Die Prüfung kann zur Wareneingangskontrolle verwendet werden.

C.2.2 Werkstoffe

C.2.2.1 Luer-Spritzenzylinder, die zu prüfen sind; Anzahl wie erforderlich.

C.2.3 Prüfeinrichtung

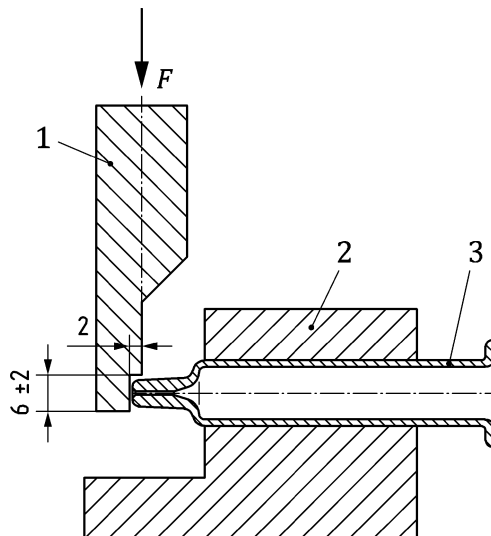
C.2.3.1 Universelle Zug- und Druckprüfmaschine, die folgenden Anforderungen genügt:

- Kraftaufnehmer, der für die zu messende Kraft geeignet ist;
- Prüfgeschwindigkeit von 25 mm/min oder wie geeignet;
- Erfassungsrate von mindestens 100 Hz.

ANMERKUNG Die Definition von Kraftaufnehmer, Prüfgeschwindigkeit und Erfassung ist Gegenstand der Vereinbarung zwischen dem Hersteller und dem Kunden.

C.2.3.2 Probenhalter und Stange aus Edelstahl, Maße siehe Bild C.4.

Maße in Millimeter



Legende

- 1 Druckprüfmaschine mit Belastungsstab
- 2 Spritzenhalter
- 3 Spritzenzylinder

Bild C.4 — Beispiel für eine Zug und Druckprüfmaschine inklusive Halter mit eingespanntem Spritzenzylinder

C.2.3.3 Satz von Adapterteilen, die zur Geometrie der jeweiligen Spritzenform passen.

C.2.4 Durchführung

C.2.4.1 Beim Aufbau der Prüfeinrichtung ist wie folgt vorzugehen:

- die Adapter auf Beschädigung und Fehlerfreiheit kontrollieren;
- die Adapter in die Zug- und Druckprüfmaschine einsetzen;
- die Sicherheitselemente überprüfen, Glasbruch wird erfolgen;
- die zur Zug- und Druckprüfmaschine gehörende Software installieren und öffnen, sofern erforderlich.

C.2.4.2 Die Prüfung wie folgt durchführen:

- den Spritzenzylinder in die Zug- und Druckprüfmaschine einspannen (siehe Bild C.4);
- die Sicherheitselemente schließen;
- die Messung durch Anwendung einer Prüfgeschwindigkeit von 25 mm/min, oder wie geeignet, und einer Erfassungsrate von mindestens 100 Hz starten;
- den Glaszylinder belasten, bis der Kegel bricht; dazu die Kraft in einem Abstand von ungefähr 2 mm von der Spitze des Spritzenzylinders beaufschlagen;
- den Spritzenzylinder aus dem Adapter entnehmen;
- den Adapter von Glasbruchstücken reinigen;
- sicherstellen, dass der Bruch an der Spitze erfolgt.

C.2.5 Angabe der Ergebnisse

Die Maximalkraft, bei der der Luer-Kegel bricht, wird aufgezeichnet.

C.2.6 Prüfbericht

Der Prüfbericht muss folgende Angaben enthalten:

- die Erfassungsrate (je höher die Erfassungsrate, desto genauer die Messergebnisse) (in Hz);
- die Prüfgeschwindigkeit (in mm/min);
- den Abstand (von der Spitze) des Punktes, an dem die Spritze belastet wird (in mm) (etwa 2 mm);
- die Maximalkraft beim Bruch (in N);
- die Anzahl der geprüften Proben;
- alle Abweichungen und Beobachtungen.

Anhang D (informativ)

Probenvorbereitung für die Endotoxin und Partikelbestimmung

D.1 Endotoxine

D.1.1 Allgemeines

Die Vorbereitung der Proben für die Endotoxinbestimmung basiert auf den folgenden Dokumenten:

- Guidance for industry, pyrogen and endotoxins testing, questions and answers [49];
- USP <161> [37];
- USP <85> [35];
- AAMI ST72:2011 [23].

D.1.2 Werkstoffe und Ausrüstung

D.1.2.1 Sterilisierte Spritzen (d. h. durch Ethylenoxid oder feuchte Hitze sterilisierte Spritzen), mindestens 3 und nicht mehr als 10 Spritzen.

D.1.2.2 Kolbenstopfen, endotoxinfrei oder mit einer vom Lieferanten zertifizierten maximalen Endotoxinkonzentration.

D.1.2.3 Endotoxinfreies Wasser für Injektionszwecke oder Reagenzien für den *Limulus-Amöbozyten-Lysat-(LAL-)Test*, als Extraktionsflüssigkeit mit einer Temperatur von $(37 \pm 1) ^\circ\text{C}$ oder zumindest Raumtemperatur.

D.1.2.4 Schüttler.

D.1.2.5 Endotoxinfreies Gefäß.

D.1.3 Durchführung

D.1.3.1 Das endotoxinfreie Gefäß bis zur Analyse vor einer Kontamination aus der Umgebung schützen, d. h. es ist in einer kontrollierten Umgebung wie ISO 5 nach ISO 14644-1 zu arbeiten.

D.1.3.2 Die Spritzen mit Extraktionsflüssigkeit bis zum Nennvolumen der Spritze füllen.

D.1.3.3 Die Spritzen mit dem Kolbenstopfen verschließen.

D.1.3.4 Die aufgefüllten und verschlossenen Spritzen für mindestens 1 h bei Raumtemperatur aufbewahren.

D.1.3.5 Die Spritzen kräftig für 10 min auf einem Horizontalschüttler (oder einem vergleichbaren Gerät) schütteln.

D.1.3.6 Den Extrakt in einem endotoxinfreien Gefäß durch Drücken des Kolbenstopfens vereinen („poolen“) und Entleeren der Spritzen durch das vordere Ende (Luer-Kegel, fest eingesetzter Kanüle).

D.1.3.7 Die Anzahl der Endotoxin-Einheiten (in EU/ml) des Extrakts nach dem in USP <85> [35] beschriebenen Verfahren, einschließlich der „positiven“ und „negativen“ Proben, bestimmen.

Der Grenzwert der Extraktionsflüssigkeit kann nach USP <161> [37] nach folgender Formel (D.1) berechnet werden:

$$\frac{K \times N}{V} \quad (D.1)$$

Dabei ist:

K die pro Spritze zulässige Menge an Endotoxin;

N die Anzahl der geprüften Spritzen;

V das Gesamtvolumen der (vereinigten) Extraktionsflüssigkeit.

ANMERKUNG Es ist sicherzustellen, dass die Sensitivität des Testreagenzes hoch genug ist, um eine ordnungsgemäße Nachweisgrenze für Endotoxine in den vereinigten („gepoolten“) Probenflüssigkeiten zu ermöglichen.

BEISPIEL Bei einem nominalen Füllvolumen von 1 ml und einem Endotoxin-Grenzwert von < 0,25 EU/ml sowie einer Sensitivität des Reagenzes von 0,02 EU/ml wäre der „Alarm“-Grenzwert bei 10 vereinigten („gepoolten“) Spritzeninhalten 0,20 EU/ml, was < 0,25 EU/ml entspricht.

D.2 Partikel

D.2.1 Allgemeines

Die Probenvorbereitung für die Endotoxinbestimmung von Partikeln basiert auf USP <788> [40] und Ph. Eur. 2.9.19 [29].

D.2.2 Werkstoffe und Ausrüstung

D.2.2.1 Sterilisierte Spritzen (d. h. durch Ethylenoxid oder feuchte Hitze sterilisierte Spritzen), Anzahl wie erforderlich.

D.2.2.2 Kolbenstopfen und Kolbenstange, Anzahl wie erforderlich.

D.2.2.3 Wasser, für Injektionszwecke oder ein anderer Grad von gereinigtem Wasser.

D.2.2.4 Gefäß.

D.2.3 Durchführung

D.2.3.1 Das Gefäß bis zur Analyse vor einer Kontamination aus der Umgebung schützen, d. h. es ist in einer kontrollierten Umgebung wie z. B. ISO 5 nach ISO 14644-1 zu arbeiten.

D.2.3.2 Partikelfreies Wasser durch Filtration des Wassers für Injektionszwecke oder eines anderen gereinigten Wassers durch eine Filtriereinheit mit einer Porenweite von 0,2 µm bis 0,8 µm herstellen.

D.2.3.3 Sämtliche benötigten Ausrüstungsgegenstände (z. B. Bechergläser, Dosiersysteme) mit dem partikelfreien Wasser spülen.

D.2.3.4 Ein Mindestvolumen von 30 ml des partikelfreien Wassers in ein gereinigtes Gefäß überführen und zum Ausgasen von Luftblasen für mindestens 2 min ungestört stehen lassen.

D.2.3.5 Den Partikelgehalt des partikelfreien Wassers bestimmen, wobei die erste Messung nicht berücksichtigt wird, da sie lediglich zum Reinigen des Messsystems dient.

D.2.3.6 Die Grenzwerte für das partikelfreie Wasser, gemessen mittels Lichttrübung, sind:

- 10 Partikel $\geq 10 \mu\text{m}$ und
- 2 Partikel $\geq 25 \mu\text{m}$.

Wenn der Partikelgehalt innerhalb des Grenzwerts liegt, die Probenvorbereitung fortsetzen.

Liegt der Partikelgehalt nicht innerhalb des Grenzwerts, sind die Filtration und die Messung (D.2.3.2 bis D.2.3.5) zu wiederholen, bis das partikelfreie Wasser die Spezifikation erfüllt.

D.2.3.7 Die Spritzen mit dem Nennvolumen füllen und mit sauberem Kolbenstopfen schließen.

D.2.3.8 Die Spritzen 20-mal in Längsachse invertieren.

ANMERKUNG Es kann notwendig sein, die Lösung kräftiger zu schütteln, um die Partikel ordnungsgemäß zu suspendieren.

D.2.3.9 Die Spitzenkappe bzw. den Kanülenschutz abnehmen und den Inhalt der Spritzen durch Niederdrücken des Stopfens mit der Kolbenstange in ein gereinigtes Gefäß dispensieren.

D.2.3.10 Die Lösung zum Ausgasen von Luftblasen für mindestens 2 min ungestört stehen lassen.

D.2.3.11 Den Partikelgehalt pro Spritze bestimmen, wobei die erste Messung nicht berücksichtigt wird, da sie lediglich zum Reinigen des Messsystems dient.

Die Grenzwerte für die Behältnisse, gemessen mittels Lichttrübung, sind:

- 600 Partikel $\geq 10 \mu\text{m}$ und
- 60 Partikel $\geq 25 \mu\text{m}$.

ANMERKUNG Um vier Durchläufe mit jeweils 5 ml durchführen zu können, ist ein Mindestvolumen der vereinigten („gepoolten“) Proben von 25 ml erforderlich. Der erste Durchlauf wird immer verworfen. Aus den Ergebnissen der drei übrigen Prüfdurchläufe wird der Durchschnittswert berechnet. Je nach dem nominalen Füllvolumen der Spritzen wird eine bestimmte Menge an Spritzen für einen Pool benötigt:

- 25 1-ml-Spritzen für 25 ml Pool;
- 13 2-ml-Spritzen für 25 ml Pool;
- 12 2,25-ml-Spritzen für 25 ml Pool;
- 9 3-ml-Spritzen für 25 ml Pool;
- 5 5-ml-Spritzen für 25 ml Pool.

Um Luftblasen im Messgerät zu vermeiden, wird empfohlen, weitere 5 ml zu dem Pool hinzuzugeben (Pool-Volumen 30 ml).

Je nach Chargengröße der produzierten Spritzen können mehrere Pools erforderlich sein.

Die Anzahl der Partikel in jedem Gefäß kann mithilfe der Formel (D.2) berechnet werden:

$$\frac{P \times V_t}{V_a \times n} \quad (D.2)$$

Dabei ist:

P die durchschnittliche Partikelzahl, die sich aus dem Anteil des Gefäßes ergibt;

V_t das Volumen der vereinigten („gepoolten“) Probe (in ml);

V_a das Nennvolumen der Spritze (in ml);

N die Anzahl der Behälter, deren Inhalte vereint („gepoolt“) wurden.