

DIN ISO 11040-6



ICS 11.040.25

Einsprüche bis 2020-11-11

Entwurf

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

Prefilled syringes –

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

Text in German and English

Seringues préremplies –

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

Texte en allemand et anglais

Anwendungswarnvermerk

Dieser Norm-Entwurf mit Erscheinungsdatum 2020-09-11 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 Saatwinkler Damm 42/43, 13627 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 123 Seiten

DIN-Normenausschuss Medizin (NAMed)

Inhalt

	Seite
Nationales Vorwort	6
Nationaler Anhang NA (informativ) Literaturhinweise	8
Vorwort	10
Einleitung	12
1 Anwendungsbereich	14
2 Normative Verweisungen	14
3 Begriffe	14
4 Allgemeine Anforderungen	16
4.1 Qualitätsmanagementsysteme	16
4.2 Prüfung	16
4.3 Dokumentation	16
5 Maße und Bezeichnungen	17
5.1 Ausführung inklusive Maße	17
5.2 Anforderungen an die Gestaltung	20
5.2.1 Kopfausführung	20
5.2.2 Restvolumen	20
5.2.3 Funktionsprüfung des Luer-Kegels/der Luer-Lock-Verbindung	20
5.2.4 Bruchfestigkeit des Flansches	20
5.2.5 Bruchfestigkeit der Spritzenspitze	20
6 Anforderungen	20
6.1 Allgemeines	20
6.2 Werkstoff	21
6.2.1 Allgemeines	21
6.2.2 Meldepflicht bei Änderung an Polymeren	21
6.2.3 Kanüle	21
6.2.4 Verschlusssystem	22
6.2.5 Integrität des Verschlusssystems	23
6.3 Physikalische Anforderungen	23
6.3.1 Sterilisation	23
6.3.2 Klarheit und Transparenz	23
6.3.3 Partikelkontamination	24
6.3.4 Gleitmittel	24
6.4 Chemische Anforderungen	24
6.5 Endotoxine und biologische Anforderungen	25
7 Graduierung	25
8 Verpackung und Etikettierung	25
Anhang A (informativ) Beispiele für Typen von sterilisierten und vormontierten Spritzen zur	
Abfüllung	26
A.1 Komponenten	26
A.2 Beschreibung von Verschlusssystemen	26
A.2.1 Allgemeines	26
A.2.2 Verschlüsse für Spritzen mit Luer-Kegel nach ISO 80369-7	27
A.2.3 Verschlüsse für Spritzen mit Luer-Lock-Adapter nach ISO 80369-7	27
A.2.4 Verschlüsse für Spritzen mit integriertem Luer-Lock nach ISO 80369-7	27
A.2.5 Spritze mit fest eingesetzter Kanüle	27
Anhang B (informativ) Kopfausführungen	28
Anhang C (normativ) Prüfverfahren für Spritzenzylinder	30
C.1 Bruchfestigkeit des Flansches	30
C.1.1 Kurzbeschreibung	30
C.1.2 Werkstoffe	30
C.1.3 Prüfeinrichtung	30

C.1.4	Vorbereitung und Aufbewahrung der Prüfproben	31
C.1.5	Durchführung	32
C.1.6	Angabe der Ergebnisse	33
C.1.7	Prüfbericht	33
C.2	Bruchfestigkeit des Luer-Kegels	33
C.2.1	Kurzbeschreibung	33
C.2.2	Werkstoffe	34
C.2.3	Prüfeinrichtung	34
C.2.4	Durchführung	34
C.2.5	Angabe der Ergebnisse	35
C.2.6	Prüfbericht	35
Anhang D (informativ)	Probenvorbereitung für die Endotoxin- und Partikelbestimmung	36
D.1	Endotoxine	36
D.1.1	Allgemeines	36
D.1.2	Werkstoffe und Ausrüstung	36
D.1.3	Durchführung	36
D.2	Partikel	37
D.2.1	Allgemeines	37
D.2.2	Werkstoffe und Ausrüstung	37
D.2.3	Durchführung	37
Anhang E (informativ)	Beurteilung der Silikonisierung der Spritzen mit dem Prüfverfahren zur Gleitkraft	40
E.1	Zweck	40
E.2	Werkstoffe	40
E.3	Prüfeinrichtung	40
E.4	Durchführung	40
E.5	Prüfbericht	42
Anhang F (informativ)	Prüfung der Kanülen-Durchstechkraft	43
F.1	Kurzbeschreibung	43
F.2	Prüfeinrichtung	43
F.3	Werkstoffe	43
F.4	Durchführung	43
F.5	Prüfbericht	45
Anhang G (normativ)	Prüfverfahren für Spritzenverschlussysteme	46
G.1	Kanülen-Auszugskraft	46
G.1.1	Kurzbeschreibung	46
G.1.2	Werkstoffe	46
G.1.3	Prüfeinrichtung	46
G.1.4	Vorbereitung und Aufbewahrung der Prüfproben	46
G.1.5	Durchführung	46
G.1.6	Angabe der Ergebnisse	47
G.1.7	Prüfbericht	48
G.2	Prüfung des Spritzenverschlussystems auf Flüssigkeitsleckage	48
G.2.1	Kurzbeschreibung	48
G.2.2	Reagenzien und Materialien	48
G.2.3	Prüfeinrichtung	48
G.2.4	Vorbereitung und Aufbewahrung der Prüfproben	48
G.2.5	Durchführung	49
G.2.6	Angabe der Ergebnisse	50
G.2.7	Prüfbericht	50
G.3	Auszugskraft des Luer-Lock-Adapterkragens	51
G.3.1	Kurzbeschreibung	51
G.3.2	Werkstoffe	52
G.3.3	Prüfeinrichtung	52
G.3.4	Vorbereitung und Aufbewahrung der Prüfproben	52
G.3.5	Durchführung	52
G.3.6	Angabe der Ergebnisse	53

G.3.7	Prüfbericht	53
G.4	Drehmomentwiderstand des Luer-Lock-Adapterkragens	53
G.4.1	Kurzbeschreibung	53
G.4.2	Werkstoffe	53
G.4.3	Prüfeinrichtung	54
G.4.4	Vorbereitung und Aufbewahrung der Prüfproben und Prüfstücke	54
G.4.5	Durchführung	55
G.4.6	Angabe der Ergebnisse	55
G.4.7	Prüfbericht	55
G.5	Losdrehmoment einer festen Luer-Lock-Spitzenkappe	55
G.5.1	Kurzbeschreibung	55
G.5.2	Werkstoffe	55
G.5.3	Prüfeinrichtung	56
G.5.4	Vorbereitung und Aufbewahrung der Prüfproben und Prüfstücke	56
G.5.5	Durchführung	56
G.5.6	Angabe der Ergebnisse	56
G.5.7	Prüfbericht	56
G.6	Auszugskraft der Spitzenkappe oder des Kanülenschutzes	57
G.6.1	Verfahren 1	57
G.6.2	Verfahren 2	59
Anhang H (informativ)	Dichtheitsprüfung mit Farbstofflösung	62
H.1	Allgemeines	62
H.2	Kurzbeschreibung	62
H.3	Prüfeinrichtung, Geräte und Reagenzien	62
H.4	Vorbereitung und Aufbewahrung der Prüfproben und Prüfstücke	63
H.5	Durchführung	63
H.6	Prüfbericht	63
Anhang I (informativ)	Anleitung zu Werkstoffen	64
Literaturhinweise		65

Bilder

Bild 1	Typisches Beispiel eines Spritzenzylinders und einer Polymerfingerauflage für eine vorgefüllte Spritze	18
Bild A.1	Beispiele für sterilisierte und vormontierte Spritzen zur Abfüllung inklusive Komponenten von Verschlusssystemen	26
Bild B.1	Form A: Kopfausführung eines Spritzenzylinders für Spritzen mit fest eingesetzter Kanüle	28
Bild B.2	Form B: Kopfausführung eines Spritzenzylinders mit einem 6 %-Luer-Kegel nach ISO 80369-7	28
Bild B.3	Form C: Kopfausführung eines Spritzenzylinders mit einem 6 %-Luer-Kegel für Luer-Lock nach ISO 80369-7	29
Bild B.4	Form D: Kopfausführung eines Spritzenzylinders mit einem integrierten Luer-Kegel nach ISO 80369-7	29
Bild C.1	Beispiel eines Spritzenhalters	31
Bild C.2	Positionierung von Spritzenzylinder und Belastungsstab	32
Bild C.3	Beispiel für ein Kraft-Weg-Diagramm	33
Bild C.4	Beispiel für eine Zug- und Druckprüfmaschine inklusive Halter mit eingespanntem Spritzenzylinder	34
Bild E.1	Beispielhafte Darstellung der Gleitkraft-Charakteristik	41
Bild F.1	Phasen des Durchdringungsprozesses	44
Bild F.2	Beispiel für ein Kraft-Weg-Diagramm	45
Bild G.1	Position der Prüfprobe in der Zugprüfmaschine	47
Bild G.2	Beispiele für Prüfgeräte für die Prüfung des Verschlusssystems auf Flüssigkeitsleckage	51

Bild G.3 — Beispiel für ein Prüfgerät zur Bestimmung der Auszugskraft des Luer-Lock-Adapterkragens	52
Bild G.4 — Beispiel für ein Prüfgerät mit rotierbarem Spritzenhalter zur Bestimmung des Drehmomentwiderstands des Luer-Lock-Adapterkragens	54
Bild G.5 — Beispiel für ein Prüfgerät zur Bestimmung des Losdrehmoments zum Abdrehen der festen Luer-Lock-Spitzenkappe	57
Bild G.6 — Beispiele für Prüfgeräte zur Bestimmung der Auszugskraft der Spitzenkappe oder des Kanülenschutzes — Verfahren 1	59
Bild G.7 — Beispiele für Prüfgeräte zur Bestimmung der Auszugskraft der Spitzenkappe oder des Kanülenschutzes — Verfahren 2	61

Tabellen

Tabelle 1 — Zylindermaße	19
Tabelle C.1 — Beispiele für die Maße von Spritzenhalter und Belastungsstab	30
Tabelle G.1 — Beziehung zwischen Innendurchmesser des Spritzenzylinders und der Prüfkraft	49
Tabelle I.1 — Codierung von Polymerwerkstoffen	64

Nationales Vorwort

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

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

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 internationalen Dokumente wird im Folgenden auf die entsprechenden deutschen Dokumente hingewiesen:

ISO 2859-1	siehe	DIN ISO 2859-1
ISO 3826-1	siehe	DIN EN ISO 3826-1
ISO 3951 (all parts)	siehe	DIN ISO 3951 (alle Teile)
ISO 7619-1 (zurückgezogen)	siehe	DIN ISO 7619-1
ISO 7864:2016	siehe	DIN EN ISO 7864:2016-12
ISO 7886-1	siehe	DIN EN ISO 7886-1
ISO 8871-1	siehe	DIN EN ISO 8871-1
ISO 9626	siehe	DIN EN ISO 9626
ISO 10993-1	siehe	DIN EN ISO 10993-1
ISO 10993-7	siehe	DIN EN ISO 10993-7
ISO 11040-4	siehe	DIN ISO 11040-4
ISO 11040-5	siehe	DIN ISO 11040-5
ISO 11040-7	siehe	DIN ISO 11040-7
ISO 11135	siehe	DIN EN ISO 11135
ISO 11137 (all parts)	siehe	DIN EN ISO 11137 (alle Teile)
ISO 13485	siehe	DIN EN ISO 13485
ISO 13926-2	siehe	DIN ISO 13926-2
ISO 14644-1	siehe	DIN EN ISO 14644-1
ISO 14937	siehe	DIN EN ISO 14937
ISO 14971	siehe	DIN EN ISO 14971
ISO 15378	siehe	DIN EN ISO 15378
ISO 15747	siehe	DIN EN ISO 15747
ISO 17665-1	siehe	DIN EN ISO 17665-1
ISO 80369-1	siehe	DIN EN ISO 80369-1

ISO 80369-7 siehe DIN EN ISO 80369-7

ISO 80369-20 siehe DIN EN ISO 80369-20

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

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

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

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

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

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

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

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

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

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

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

DIN EN ISO 13485, *Medizinprodukte — Qualitätsmanagementsysteme — Anforderungen für regulatorische Zwecke*

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

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

DIN EN ISO 14971, *Medizinprodukte — Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte*

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

DIN EN ISO 15747, *Kunststoffbehältnisse für intravenöse Injektionen*

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

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

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

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

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

DIN ISO 3951 (alle Teile), *Verfahren für die Stichprobenprüfung anhand quantitativer Merkmale (Variablenprüfung)*

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

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

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

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

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

Vorwort

ISO (die Internationale Organisation für Normung) ist eine weltweite Vereinigung nationaler Normungsinstitute (ISO-Mitgliedsorganisationen). Die Erstellung von Internationalen Normen wird üblicherweise von Technischen Komitees von ISO durchgeführt. Jede Mitgliedsorganisation, die Interesse an einem Thema hat, für welches ein Technisches Komitee gegründet wurde, hat das Recht, in diesem Komitee vertreten zu sein. Internationale staatliche und nichtstaatliche Organisationen, die in engem Kontakt mit ISO stehen, nehmen ebenfalls an der Arbeit teil. ISO arbeitet bei allen elektrotechnischen Normungsthemen eng mit der Internationalen Elektrotechnischen Kommission (IEC) zusammen.

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

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

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

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

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

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

- Anwendungsbereich wurde durch Hinzunahme sterilisierter und vormontierter Spritzen zur Abfüllung erweitert; die relevanten Anforderungen und Prüfverfahren wurden aufgenommen;
- bei Qualitätssystemen, Prüfung und Dokumentation wurden allgemeine Anforderungen ergänzt;
- Anforderungen an die Etikettierung wurden überarbeitet;
- Anforderungen an die Verpackung wurden hinzugefügt;
- Anforderungen an Spritzenzylinder wurden überarbeitet durch:
 - Hinzufügen von Anforderungen und entsprechender Prüfverfahren auf Bruchfestigkeit von Flansch und Spitze (Kegel oder Kopf mit fest eingesetzter Kanüle), und
 - Hinzufügen von Anforderungen an die Silikonisierung.

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

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

Einleitung

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

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

Solche vorgefüllten Spritzen erlauben eine schnelle Injektion des enthaltenen Produkts durch relativ einfache Handhabung. Derartige Spritzen können auch in Injektoren mit automatischen Funktionen verwendet werden, für die weitere und besondere Anforderungen gelten.

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

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

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

Bei sterilisierten und vormontierten Spritzen zur Abfüllung liegt die Verantwortung für die Verarbeitungsschritte, die für das Injektionspräparat relevant sind, beim Hersteller¹. Nach der Montage des Kanülenschutzes auf die Spritzen mit fest eingesetzter Kanüle bzw. Spitzenkappe bei der Luer-Kegel-Version werden die vormontierten Spritzen in Nester überführt. Die Nester werden dann in eine Kunststoffschale eingebracht. Die Spritzen im Nest wiederum sind durch einen eingelegten Packmitteleinsatz geschützt und die Schale selbst wird mit einem Dichtungsdeckel versiegelt (bislang und zurzeit wird dies vorwiegend durch Verwendung eines porösen Materials erreicht). Folglich bildet die ordnungsgemäß mit Dichtungsdeckel versiegelte Schale das „Sterilbarrieresystem“. Die versiegelte Schale wird anschließend in einen verschließbaren Beutel gepackt und ist dann bereit für die Sterilisation. Bei Polymerspritzen können verschiedene Sterilisationsverfahren angewandt werden, z. B. Sterilisation mit Gammastrahlen, Elektronenstrahlen, Röntgenbestrahlung, feuchter Hitze (Autoklav), Ethylenoxid.

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

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

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

ANMERKUNG Primärpackmittel sind Bestandteil von Medizinprodukten. Folglich gelten die aktuellen Regeln der Guten Herstellungspraxis (cGMP) für die Herstellung dieser Bestandteile (z. B. ISO 15378).

1 Anwendungsbereich

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

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

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

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

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

2 Normative Verweisungen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die folgenden Begriffe.

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

— ISO Online Browsing Platform: verfügbar unter <https://www.iso.org/obp>

— IEC Electropedia: verfügbar unter <http://www.electropedia.org/>

3.1

Kunde

Unternehmen, das *Spritzenzylinder* (3.6) oder *sterilisierte, für die Abfüllung vorgefertigte Spritzen* (3.7) kauft, um sie weiterzuverarbeiten oder gegebenenfalls zu befüllen

3.2

Hersteller

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

3.3

Kanülenschutz

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

3.4

vorgefüllte Spritze

injektionsbereites Behältnissystem, das mit dem Injektionspräparat befüllt ist

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

3.5

Spritze mit fest eingesetzter Kanüle

Spritze mit einer im Spritzenzylinder integrierten Kanüle

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

3.6

Spritzenzylinder

zylindrischer Polymerkörper mit vorderem Ende und Fingerauflage

Anmerkung 1 zum Begriff: Siehe Bild 1.

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

3.7

sterilisierte und vormontierte Spritze zur Abfüllung

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

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

- Spritzgießen;
- Einbauen/Silikonisierung der Kanüle;
- Auftragen eines Gleitmittels auf die Innenwandung des Spritzenzylinders;
- dichtes Verschließen der Spritze mit einem Verschlusssystem;
- Verpacken (siehe ISO 11040-7);
- Sterilisation.

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

3.8

Spritzenverschlussystem

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

BEISPIEL Spitzenkappe, Kanülenschutz (3.3) manipulationssicherer Originalitätsverschluss.

4 Allgemeine Anforderungen

4.1 Qualitätsmanagementsysteme

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

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

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

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

4.2 Prüfung

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

BEISPIEL Ein Messsystem mit einer Spezifikationsgrenze der Messung von $\pm 0,01$ ml (ein Bereich von 0,02 ml) kommt mit einem Verhältnis von Wiederhol- und Vergleichspräzision der Messung/Toleranzbereich von 20 % aus der Wiederhol- und Vergleichspräzision der Messung heraus; das bedeutet, die Wiederhol- und Vergleichspräzision der Messung (vier Standard-Messfehler) entspricht $0,02 \text{ ml} / 5 = 0,004 \text{ ml}$. Die Messunsicherheit beträgt ± 2 Standardabweichungen (siehe ISO/IEC Guide 98-3), ist also gleich 0,002 ml.

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

ANMERKUNG Beispiele für geeignete Stichprobenpläne sind in ISO 2859-1 und ISO 3951 (alle Teile) angegeben.

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

4.3 Dokumentation

4.3.1 Der Nachweis der Konformität mit den Anforderungen dieses Dokuments muss dokumentiert werden.

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

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

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

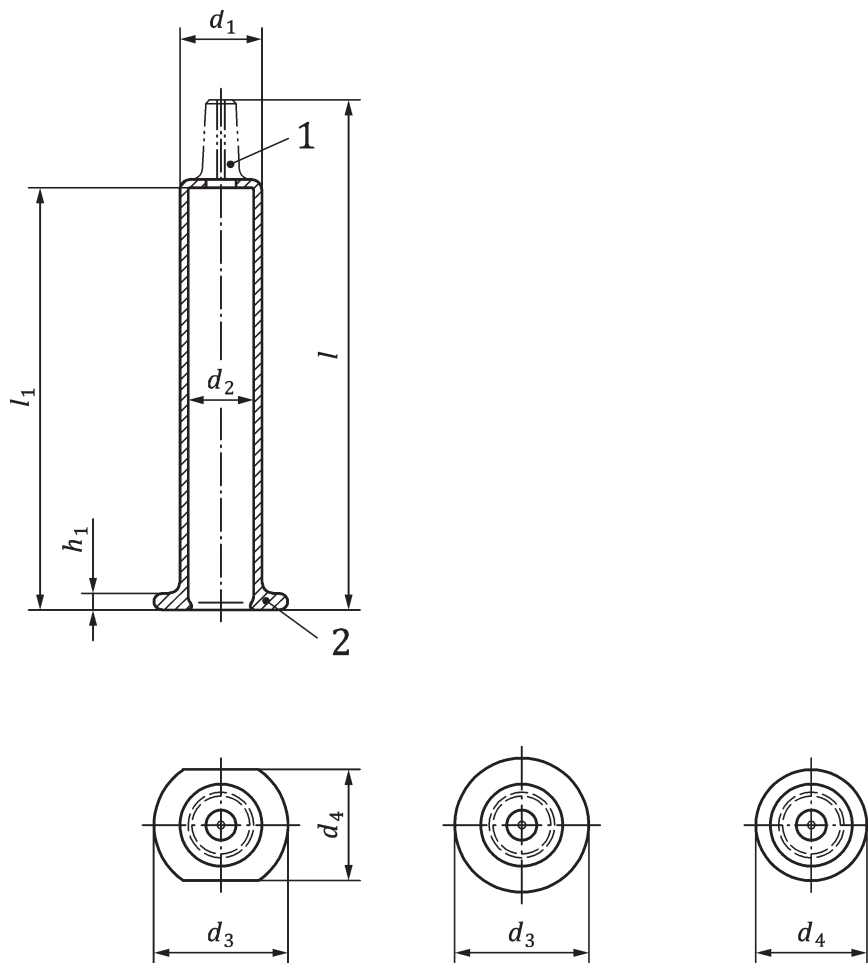
5 Maße und Bezeichnungen

5.1 Ausführung inklusive Maße

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

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

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



Legende

1 vorderes Ende

2 hinteres Ende

ANMERKUNG 1 Die Kanten können leicht abgerundet sein.

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

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

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

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

- Entwurf -

Tabelle 1 — Zylindermaße

Maße in Millimeter

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

5.2 Anforderungen an die Gestaltung

5.2.1 Kopfausführung

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

5.2.2 Restvolumen

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

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

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

5.2.4 Bruchfestigkeit des Flansches

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

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

5.2.5 Bruchfestigkeit der Spritzenspitze

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

Die Bruchfestigkeit der Spritzenspitze ist nach C.2 zu bestimmen.

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

ANMERKUNG Das Prüfverfahren für die Bruchfestigkeit der Spritzenspitze ist eine Referenzprüfung, die ein einheitliches Maß für den Vergleich der Leistung verschiedener Spritzen liefert und potentiell als Maßstab für die Güte genutzt werden kann, um Veränderungen zu beurteilen und die Produktion zu überwachen. Das Prüfverfahren kann zur Simulation spezifischer Gebrauchsbedingungen des Spritzensystems angepasst werden, z. B. der Verwendung in Autoinjektoren.

6 Anforderungen

6.1 Allgemeines

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

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

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

6.2 Werkstoff

6.2.1 Allgemeines

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

- a) mikrobielle Barriere;
- b) Biokompatibilität und toxikologische Eigenschaften;
- c) physikalische und chemische Eigenschaften;
- d) Sterilisierbarkeit und Kompatibilität mit dem vorgesehenen Sterilisationsverfahren;
- e) Aufrechterhaltung der Sterilität der vormontierten Spritze;
- f) Begrenzungen der Haltbarkeitsdauer;
- g) Funktionalität im Hinblick auf die Fertigstellung der Abfüllung;
- h) Robustheit des Verschlusssystems während des Transports vom Hersteller zum Kunden.

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

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

6.2.2 Meldepflicht bei Änderung an Polymeren

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

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

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

6.2.3 Kanüle

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

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

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

— die tatsächliche Kanülenlänge muss ISO 7864:2016, Bild 2 entsprechen.

Wenn besondere Anforderungen an die Höhe der Kanülenspitze bezogen auf Flansch oder Schulter (der Kanüle) vorliegen, welche beide häufig vorkommen, 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.

6.2.3.3 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 Ph. Eur. 3.1.8, USP NF «dimethicone» und Silikonölnormen zu beachten.

Die Grenzwerte der Durchdringungskraft der Kanüle dürfen unter Anwendung eines Risikobeurteilungs- und Gebrauchstauglichkeit-Entwicklungsprozesses (en: usability engineering process) ermittelt werden.

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.

6.2.3.4 Sofern zutreffend, muss die Durchgängigkeit des Kanülenlumens der Festlegung in ISO 7864 entsprechen.

6.2.3.5 Wenn zur Befestigung der Kanüle in der Spitze Klebstoff verwendet wird, müssen die Anforderungen der relevanten Pharmakopöen und/oder andere nationale oder regionale Anforderungen beachtet werden. Siehe auch ISO 10993-1.

Die Befestigung der Kanüle in der Spitze muss nach Abschnitt 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.

6.2.4 Verschlussystem

6.2.4.1 Der Werkstoff, der in Kontakt mit dem 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, USP <381> und JP 7.03 zu entnehmen, die auf Volumina > 100 ml anzuwenden sind.

6.2.4.2 Das Verschlussystem muss eine Sterilisation ermöglichen.

Die Konformität 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.

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.

6.2.4.3 Konische Luer-Verbindungsstücke müssen, sofern sie verwendet werden, den Normen ISO 80369-7, ISO 80369-20 und ISO 80369-1 entsprechen.

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

ANMERKUNG Diese Auszugskraft entspricht der in Tabelle 2 in ISO 7864:2016 festgelegten Mindest-Auszugskraft für Kanülen mit einem Außendurchmesser von 0,5 mm und kleiner.

6.2.4.5 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.

6.2.4.6 Die Ausführung von Verschlussystemen muss so beschaffen sein, dass

- Spitzenkappen (falls verwendet) mit einem angemessenen Drehmoment von der Spritze entfernt werden können,
- Spitzenkappen oder Kanülenschutz (sofern zutreffend) mit einer angemessenen Auszugskraft von der Spritze entfernt werden können und
- Spitzenkappen oder Kanülenschutz die Sterilität des Luer-Kegels oder der Kanüle aufrechterhalten.

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

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

6.2.5 Integrität des Verschlussystems

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

Die Integrität des Verschlussystems muss mit einem validierten Verfahren nachgewiesen werden. 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.

ANMERKUNG Deterministische Methoden wie die Helium-Leckprüfung, die Dichtigkeitsprüfung mittels Hochspannung sowie probabilistische Verfahren der Durchtritt von Mikroorganismen können berücksichtigt werden.

6.3 Physikalische Anforderungen

6.3.1 Sterilisation

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

6.3.2 Klarheit und Transparenz

Die Anforderungen an die Klarheit und die Transparenz vor und nach der Sterilisation sowie die Prüfverfahren müssen zwischen Hersteller und Kunden vereinbart werden.

Jede Färbung, z. B. im Hinblick auf die Lichtabschirmung, muss zwischen dem Kunden und dem Hersteller der Primärpackmittel vereinbart werden.

6.3.3 Partikelkontamination

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 Leerbehälter.

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

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

ANMERKUNG 1 Diese Grenzwerte wurden nach USP <788> (kleinvolumige Parenteralia) aus den Grenzwerten für befüllte Behälter mit einem Nennvolumen von unter 100 ml abgeleitet. Der Grenzwert für die vormontierte Spritze, der 10 % des Werts in USP <788> 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, Ph. Eur. 2.9.20, USP <788>, JP 6.06 sowie JP 6.07.

6.3.4 Gleitmittel

Falls Silikonöl verwendet wird, sind die geltenden Anforderungen an Qualität und Quantität in den jeweiligen Pharmakopöen zu beachten. Bei anderen Gleitmitteln sind müssen geeignete interne Monographien angewandt werden.

Wenn die Innenwandung der Spritzenzylinder silikonisiert wurde, darf das Gleitmittel bei normaler oder auf normal korrigierter Sehschärfe nicht als Tröpfchen oder Partikel sichtbar sein. Die Grenzwerte für die und die Verteilung der 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 der Spritze oder mit Silikon und nachfolgender Aushärtebehandlung).

Falls Silikonöl verwendet wird, sind die geltenden Anforderungen in den jeweiligen Pharmakopöen Ph. Eur. 3.1.8, USP NF «dimethicone» zu beachten.

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

6.4 Chemische Anforderungen

Die zur Herstellung der Spritzen verwendeten Werkstoffe müssen so ausgewählt werden, dass das Risiko einer Freisetzung von Chemikalien, die in die Injektionspräparate gelangen können, minimiert wird.

ANMERKUNG 1 Für Prüfverfahren siehe regionale oder nationale Pharmakopöen oder die EMA-Richtlinie für chemische Bestandteile von Extrakten[30].

Zur Untersuchung der extrahierten Bestandteile der sterilisierten und vormontierten Spritze müssen die Auswirkungen aller Berechnungsmaterial um die Spritze im Lieferzustand an den Kunden berücksichtigt werden.

ANMERKUNG 2 Die Untersuchung kann sicherstellen, dass Drucktinten oder Klebeetiketten auf den Polymerspritzen die Leistung der Spritze nicht beeinträchtigen und kein inakzeptables Risiko für den Inhalt und/oder den Patienten darstellt.

6.5 Endotoxine und biologische Anforderungen

Der Werkstoff muss den biologischen Anforderungen entsprechen, d. h. toxische, zytotoxische, bakteriostatische, bakterizide, pyrogene oder hämolytische Reaktionen.

ANMERKUNG 1 In vielen Ländern, nationalen und regionalen Pharmakopöen, staatlichen Regelungen oder Normen werden geeignete Prüfungen zur Bewertung der biologischen Sicherheit ausführlich festgelegt. Beispiele dafür sind Ph. Eur., USP und JP.

Die erforderlichen Prüfungen müssen nach ISO 10993-1 zwischen dem Hersteller der Primärpackmittel und dem Kunden vereinbart werden.

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

ANMERKUNG 2 Zur Begründung siehe die USP-Monographie zu sterilem Wasser für Injektionszwecke nach USP <1231>.

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

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

ANMERKUNG 3 Ein Probenaufbereitungsverfahren ist in Anhang D beschrieben. Es basiert auf den geltenden Pharmakopöen.

7 Graduierung

Wenn Markierungen der Füllmenge oder Graduierung eingesetzt werden, kann ISO 7886-1 berücksichtigt werden.

8 Verpackung und Etikettierung

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

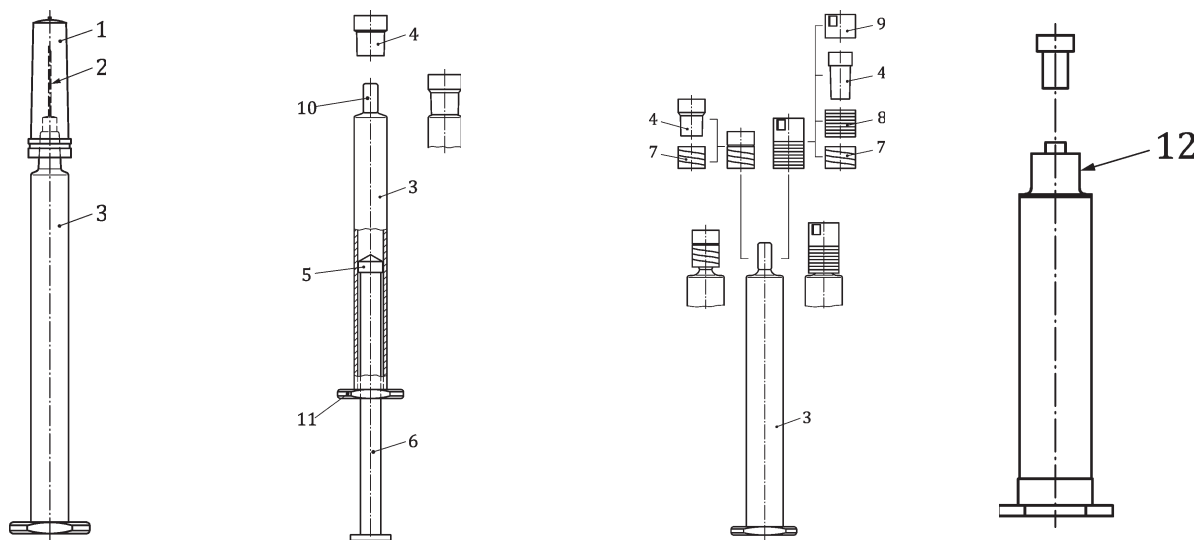
Die Etikettierung der Verpackung von Spritzenzylinder aus Kunststoff für Injektionspräparate ist Gegenstand der Vereinbarung zwischen dem Hersteller und dem Kunden.

Anhang A (informativ)

Beispiele für Typen von sterilisierten und vormontierten Spritzen zur Abfüllung

A.1 Komponenten

In Bild A.1 a) bis Bild A.1 d) 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

d) Spritze mit
integriertem
Luer-Lock

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 | 12 integriertes Luer-Lock |

ANMERKUNG Kolben (5) und Kolbenstange (6) fallen nicht in den Anwendungsbereich dieses Dokuments.

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 Folgendem bestehen:

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

Beispiele sind in Bild A.1 a), bis Bild A.1 d) dargestellt.

A.2.2 Verschlüsse für Spritzen mit Luer-Kegel nach ISO 80369-7

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

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

A.2.3 Verschlüsse für Spritzen mit Luer-Lock-Adapter nach ISO 80369-7

Spritzen mit einem Luer-Lock-Adapter werden mit einer Spitzenkappe aus einem geeigneten Verschlusswerkstoff verschlossen, das heißt nach der Montage des Luer-Lock-Polymeradapters, der ein nach ISO 80369-7 genormtes Gewinde aufweist, rastet die Kappe auf dem Luer-Kegel der Spritze ein, sodass beide Teile die konische Luer-Verriegelung (Luer-Lock) bilden.

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

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

A.2.4 Verschlüsse für Spritzen mit integriertem Luer-Lock nach ISO 80369-7

Spritzen mit integriertem Luer-Lock werden mit einer Spitzenkappe aus einem geeigneten Verschlusswerkstoff verschlossen.

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

A.2.5 Spritze mit fest eingesetzter Kanüle

Spritzen mit einer fest eingesetzten Kanüle werden mit einem Kanülenschutz oder einem festen 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

In Bild B.1 ist eine Kopfausführung eines Spritzenzylinders für Spritzen mit fest eingesetzter Kanüle dargestellt.



^a Abhängig vom Kanüledurchmesser.

ANMERKUNG Die Bohrung kann auch zylindrisch sein.

Bild B.1 — Form A: Kopfausführung eines Spritzenzylinders für Spritzen mit fest eingesetzter Kanüle

In Bild B.2 ist eine Kopfausführung eines Spritzenzylinders mit einem 6 %-Luer-Kegel nach ISO 80369-7 dargestellt.

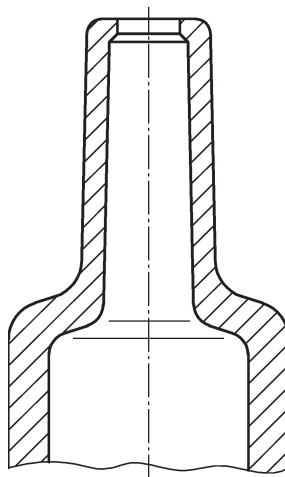
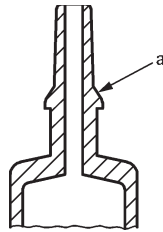


Bild B.2 — Form B: Kopfausführung eines Spritzenzylinders mit einem 6 %-Luer-Kegel nach ISO 80369-7

In Bild B.3 ist eine Kopfausführung eines Spritzenzylinders mit einem 6 %-Luer-Kegel für Luer-Lock nach ISO 80369-7 dargestellt.



^a Zwischen dem Hersteller und dem Kunden zu vereinbaren.

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

Bild B.3 — Form C: Kopfausführung eines Spritzenzylinders mit einem 6 %-Luer-Kegel für Luer-Lock nach ISO 80369-7

In Bild B.4 ist eine Kopfausführung eines Spritzenzylinders mit einem integrierten Luer-Lock nach ISO 80369-7 dargestellt.

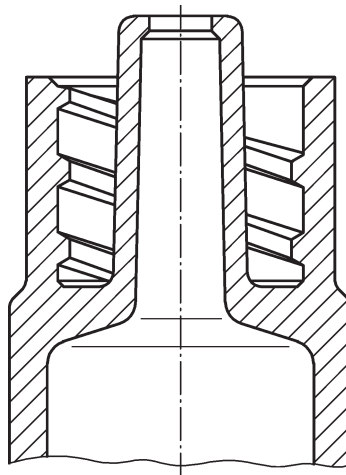


Bild B.4 — Form D: Kopfausführung eines Spritzenzylinders mit einem integrierten Luer-Kegel nach ISO 80369-7

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

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) in Übereinstimmung mit folgenden Anforderungen:

- 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 Vereinbarungen zwischen dem Hersteller und dem Kunden.

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

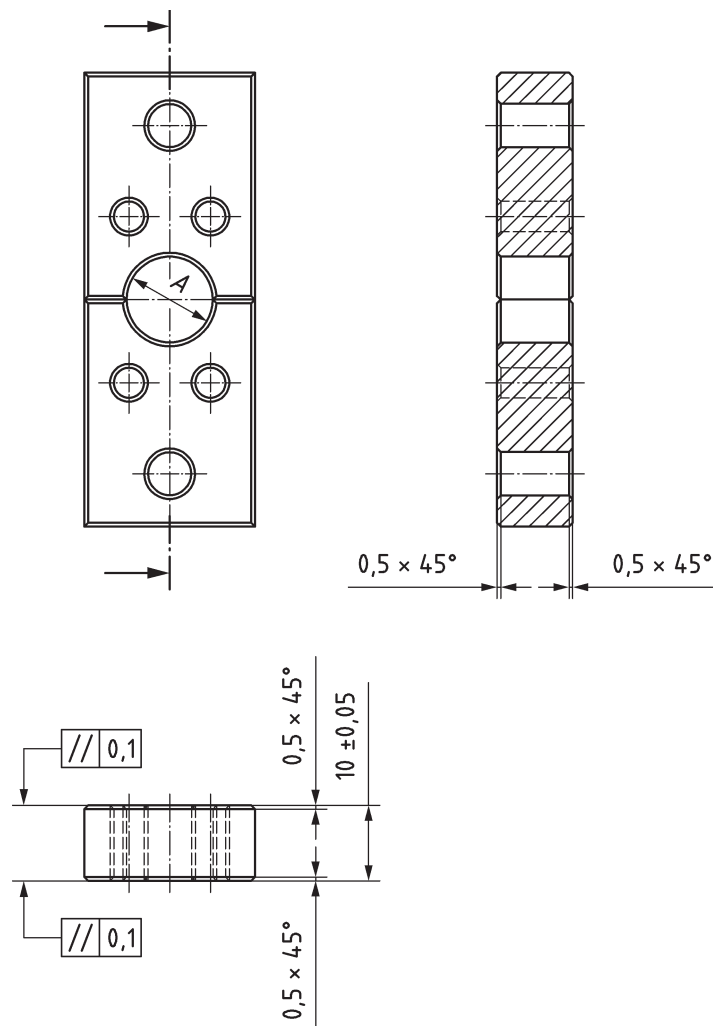
Werkstoffe und Ausführung hängen vom vorgesehenen Verwendungszweck ab. Dies ist Gegenstand der Vereinbarung zwischen dem Hersteller und dem Kunden. In Tabelle C.1 und Bild C.1 sind Beispiele für die Maße eines Spritzenhalters angegeben.

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

Maße in Millimeter

Außendurchmesser des Spritzenzylinders (OD)	Durchmesser <i>A</i> (siehe Bild C.1)	Durchmesser <i>b</i> (siehe Bild C.2)	Radius <i>c</i> (siehe Bild C.2)
OD	OD + 0,5	80 % des Innendurchmessers der Spritze (ID)	$b/2$

Maße in Millimeter



ANMERKUNG Für Durchmesser A siehe Tabelle C.1.

Bild C.1 — Beispiel eines Spritzenhalters

C.1.3.3 Belastungsstab, aus geeignetem Werkstoff gefertigt und mit 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

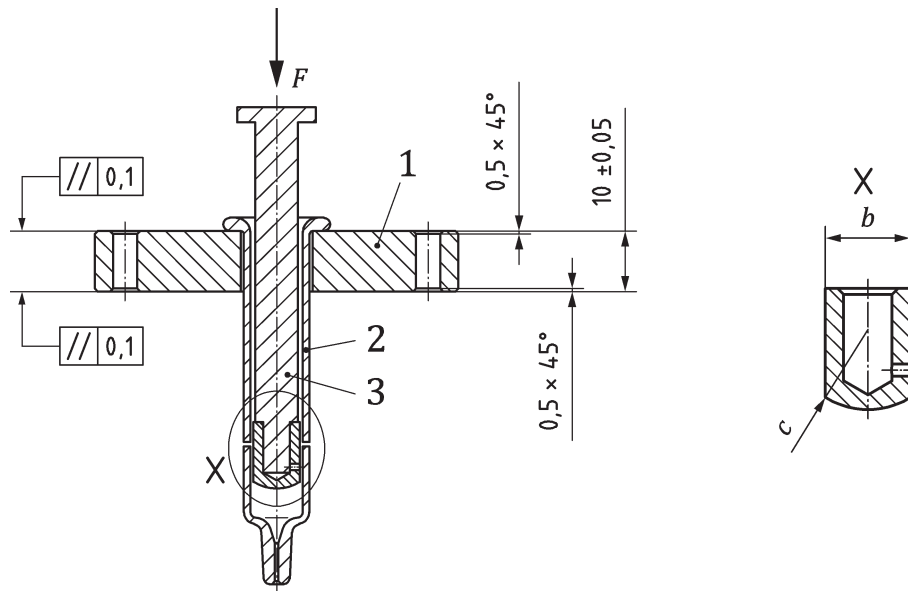
Es muss darauf geachtet werden, die Prüfproben vor der Prüfung nicht zu erschüttern.

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

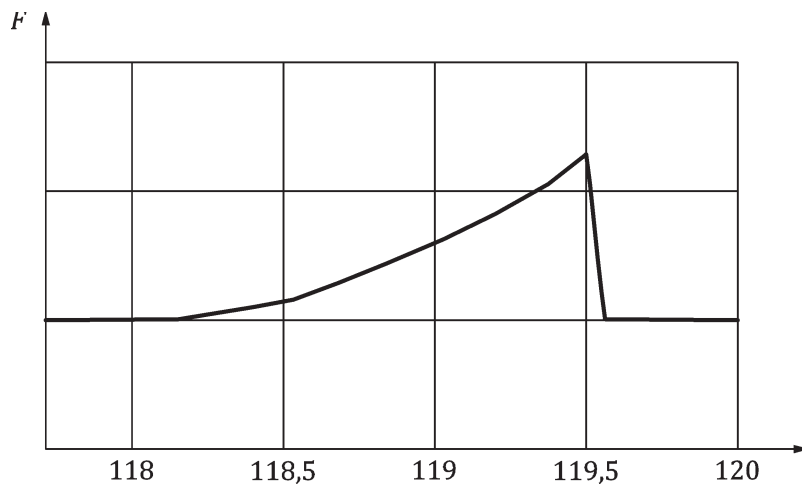
- 1 Spritzenhalter
- 2 Spritzenzylinder
- 3 Belastungsstab

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 beginnen.

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

Der Maximalwert (Peak) in dem Kraft-Weg-Diagramm wird bestimmt. 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-Anschluss ausgestattet. Insbesondere bei Spritzen mit Verdünnungsmitteln 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 Kunststoffs abhängt.

C.2.2 Werkstoffe

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

C.2.3 Prüfeinrichtung

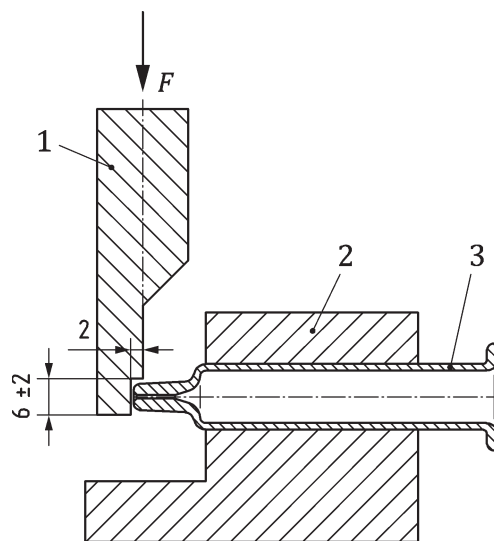
C.2.3.1 Universelle Zug- und Druckprüfmaschine (insbesondere bei hohen Festigkeitswerten muss auf die Gesamtsteifigkeit des Labortisches geachtet werden) in Übereinstimmung mit folgenden Anforderungen:

- Kraftaufnehmer 2 500 N oder mit geeignetem Messbereich für die zu messende Kraft;
- Prüfgeschwindigkeit von 25 mm/min oder wie geeignet;
- Erfassungsrate von mindestens 100 Hz.

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

C.2.3.2 Probenhalter und Belastungsstab aus Edelstahl, für 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 Adapterset passend zu Spritzengeometrien

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, Kunststoffbruch 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 Kunststoffrückständen 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 Prüfgeschwindigkeit (in mm/min);
- die Erfassungsrate (in Hz) (je höher die Erfassungsrate desto genauer die Messergebnisse);
- 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;
- USP <161>;
- USP <85>;
- AAMI ST72:2011.

D.1.2 Werkstoffe und Ausrüstung

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

D.1.2.2 Kolbenstopfen, endotoxinfrei oder mit einer vom Lieferanten zertifizierten maximalen Endotoxin-konzentration.

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 Spritzen durch das vordere Ende (Luer-Kegel, fest eingesetzte Kanüle) entleeren.

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

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

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

Dabei ist

K die zulässige Menge an Endotoxin je Spritze;

N die Anzahl der geprüften Spritzen;

V das Gesamtvolumen der Extraktionsflüssigkeit.

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 Schwebstoffbestimmung basiert auf USP <788> und Ph. Eur. 2.9.19.

D.2.2 Werkstoffe und Ausrüstung

D.2.2.1 Sterilisierte Spritzen (d. h. sterilisiert durch Ethylenoxid oder feuchte Hitze), 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 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