

DIN ISO 21881

ICS 11.080.30

Einsprüche bis 2018-09-20

Entwurf

**Sterilverpackungen für die Abfüllung vorgefertigter Kartuschen
(ISO/DIS 21881:2018);
Text Deutsch und Englisch**

Sterile packaged ready for filling cartridges (ISO/DIS 21881:2018);
Text in German and English

Conditionnement stérile des cartouches prêtes à l'emploi (ISO/DIS 21881:2018);
Texte en allemand et anglais

Anwendungswarnvermerk

Dieser Norm-Entwurf mit Erscheinungsdatum 2018-07-20 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 53 Seiten

DIN-Normenausschuss Medizin (NAMED)

Inhalt

	Seite
Nationales Vorwort	4
Nationaler Anhang NA (informativ) Literaturhinweise	5
Vorwort	7
Einleitung	8
1 Anwendungsbereich	9
2 Normative Verweisungen	9
3 Begriffe	9
4 Qualitätsmanagementsysteme	11
4.1 Allgemeines	11
4.2 Prüfungen	11
5 Prozessbeschreibung und -anforderungen	11
5.1 Reinigung	11
5.2 Trocknung	11
5.3 Silikonisierung	12
5.4 Verschließen und Crimpen	12
5.5 Einführen des Kolbens	12
5.6 Verpackung	12
5.7 Sterilisation	12
6 Anforderungen an Produkte aus Glas	13
6.1 Allgemeines	13
6.2 Werkstoff	13
6.3 Entscheidende Maße	13
6.4 Partikel	13
6.4.1 Sichtbare Partikel	13
6.4.2 Mit dem bloßen Auge nicht sichtbare Partikel	13
6.5 Grenzwert für bakterielles Endotoxin	14
7 Anforderungen an Verpackungssysteme	14
7.1 Allgemeines	14
7.2 Nest-und-Schale-Konfiguration	15
7.3 Traykonfiguration	15
7.4 Nest	16
7.5 Schale und Tray	16
7.6 Packmitteleinsatz	16
7.7 Dichtungsdeckel	17
7.8 Schutzbeutel	17
7.9 Informationen, die vom Hersteller zur Verfügung gestellt werden müssen	18
8 Kennzeichnung der Schale oder des Trays	18
9 Kennzeichnung	18
Anhang A (informativ) Schalendesign	19
Anhang B (informativ) Nestdesign	20
Anhang C (informativ) Traydesign	21

AVA Documents
Document Sharing Hub

Nationales Vorwort

Dieses Dokument enthält die deutsche Übersetzung der internationalen Norm ISO 21881:2018, die vom Technischen Komitee ISO/TC 76, „Transfusion, infusion and injection, and blood processing equipment for medical and pharmaceutical use“ erarbeitet wurde, dessen Sekretariat von DIN (Deutschland) gehalten wird.

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

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 720	siehe DIN ISO 720
ISO 2859-1	siehe DIN ISO 2859-1
ISO 3951	siehe DIN ISO 3951-1
ISO 4802-1	siehe DIN ISO 4802-1
ISO 4802-2	siehe DIN ISO 4802-2
ISO 8871-1	siehe DIN EN ISO 8871-1
ISO 10993-7	siehe DIN EN ISO 10993-7
ISO 11040-4:2015	siehe DIN ISO 11040-4:2017-07
ISO 11135	siehe DIN EN ISO 11135
ISO 11137 (all parts)	siehe DIN EN ISO 11137 (alle Teile)
ISO 11138 (all parts)	siehe DIN EN ISO 11138 (alle Teile)
ISO 11140 (all parts)	siehe DIN EN ISO 11140 (alle Teile)
ISO 11607-1	siehe DIN EN ISO 11607-1
ISO 11608-3	siehe DIN EN ISO 11608-3
ISO/DIS 13926-1:2018	siehe DIN ISO 13926-1:2018-03
ISO 13926-3	siehe DIN ISO 13926-3
ISO 14937	siehe DIN EN ISO 14937
ISO 17665-1	siehe DIN EN ISO 17665-1

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

DIN ISO 720, *Glas — Wasserbeständigkeit von Glasgriß bei 121 °C — Prüfverfahren und Klasseneinteilung*

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

DIN ISO 3951-1, *Verfahren für die Stichprobenprüfung anhand quantitativer Merkmale (Variablenprüfung) — Teil 1: Spezifikation für Einfach-Stichprobenanweisungen für losweise Prüfung, geordnet nach der annehmbaren Qualitätsgrenzlage (AQL) für ein einfaches Qualitätsmerkmal und einfache AQL*

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

DIN ISO 4802-2, *Glasartikel — Wasserbeständigkeit der inneren Oberfläche von Glasbehältern — Teil 2: Bestimmung durch Flammenspektrometrie und Klasseneinteilung*

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

DIN ISO 13926-1:2018-03, *Pen-Systeme — Teil 1: Glaszylinder für Pen-Injektoren zur medizinischen Verwendung (ISO/DIS 13926-1:2018); Text Deutsch und Englisch*

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

Vorwort

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

Die Verfahren, die bei der Entwicklung dieses Dokuments angewendet wurden und die für die weitere Pflege vorgesehen sind, werden in den ISO/IEC-Direktiven, Teil 1 beschrieben. Es sollten insbesondere die unterschiedlichen Annahmekriterien für die verschiedenen ISO-Dokumententypen 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.

Eine Erläuterung zum freiwilligen Charakter von Normen, der Bedeutung ISO-spezifischer Begriffe und Ausdrücke in Bezug auf Konformitätsbewertungen sowie Informationen darüber, wie ISO die Grundsätze der Welthandelsorganisation (WTO) hinsichtlich technischer Handelshemmnisse (TBT) berücksichtigt, enthält der folgende Link: 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.

Einleitung

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

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

Die Norm ISO 13926-1, *Pen systems — Part 1: Glass cylinders for pen-injectors for medical use* legt das Design, die Maße, die Werkstoffe, die Leistung und die Prüfverfahren für Zylinder aus Glas mit Pen-Injektoren für den medizinischen Gebrauch fest.

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

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

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

1 Anwendungsbereich

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

2 Normative Verweisungen

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

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

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

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

ISO 11040-4:2015, *Prefilled syringes — Part 4: Glass barrels for injectables and sterilized subassembled syringes ready for filling*

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

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

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

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

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

ISO 13926-3, *Pen systems — Part 3: Seals for pen-injectors for medical use*

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die folgenden Begriffe.

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

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

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

3.1

Verschlusskappe

Bestandteil, der die Dichtscheibe an der Kartusche befestigt

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

3.2

Kunde

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

3.3

Dichtscheibe

Bestandteil, der das dem Kolben gegenüberliegende Ende des Behälters verschließt

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

3.4

Packmitteleinsatz

Folie, die die Kartuschen abdeckt und schützt

3.5

Hersteller

Unternehmen, das die Herstellung der für die Abfüllung vorgefertigten Kartuschen durch den Kunden durchführt oder anderweitig dafür verantwortlich ist

3.6

Nest

Kunststoffplatte mit einem festgelegten Lochmuster für die Platzierung der Kartuschen

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

3.7

Verpackungssystem

Kombination aus Sterilbarrieresystem und Schutzverpackung

[QUELLE: ISO 11607-1:2006, 3.10]

3.8

Schutzverpackung

Materialkonfiguration, die dafür ausgelegt ist, Schäden am Sterilbarrieresystem und seinem Inhalt vom Zeitpunkt der Zusammenstellung bis zum Zeitpunkt der Verwendung zu verhindern

[QUELLE: ISO 11607-1:2006, 3.13]

3.9

Schutzbeutel

Kunststoffbeutel oder Versiegelung um die Schale oder das Tray

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

3.10

Dichtungsdeckel

als mikrobielle Barriere dienender Werkstoff zur Versiegelung der Schale oder des Trays

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

3.11

Sterilbarrieresystem

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

[QUELLE: ISO 11607-1:2006, 3.22]

3.12

Tray

Kunststoffbehälter mit optionalen Haltevorrichtungen für die Aufnahme einzelner Kartuschen

3.13

Schale

Kunststoffbehälter für die Aufnahme des befüllten Nests

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

4 Qualitätsmanagementsysteme

4.1 Allgemeines

Die nachstehend beschriebenen Prüfungen müssen im Rahmen eines formalen Qualitätsmanagementsystems durchgeführt werden.

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

4.2 Prüfungen

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 können. Wenn die Messung angewendet wird, darf die Wiederhol- und Vergleichspräzision der Prüfeinrichtung nicht größer sein als der Bereich, der in den Erklärungen zur Präzision des Prüfverfahrens und zu systematischen Fehlern dokumentiert oder durch industrielle Ringversuche bestimmt wurde.

4.2.2 Die für die Auswahl und Prüfung der für die Abfüllung vorgefertigten Kartuschen oder deren Komponenten verwendeten Stichprobenpläne müssen in allen Verfahrensabschnitten auf der Grundlage von statistisch validen Grundprinzipien erstellt sein.

ANMERKUNG Beispiele für geeignete Stichprobenpläne sind in ISO 2859-1 und der Normenreihe ISO 3951 angegeben.

4.2.3 Sofern nicht anderweitig vereinbart, müssen die Prüfungen im Labor unter Umgebungsbedingungen durchgeführt werden.

5 Prozessbeschreibung und -anforderungen

5.1 Reinigung

5.1.1 Die Reinigung ist der Prozess zur Reduzierung der Kontamination durch Partikel, Gleitmittel, o. Ä. der „Bulkware“-Kartuschen nach verarbeitenden Prozessschritten.

5.1.2 Das für den letzten Waschvorgang verwendete Wasser sollte den Anforderungen an Wasser für Injektionszwecke gemäß USP und/oder EP entsprechen, Reinstwasser ist jedoch zulässig, falls eine Erwärmungsphase mit Entpyrogenierungsverfahren nach der Reinigung angewendet wird.

ANMERKUNG Weitere Informationen sind im EMA-Leitfaden „Note for guidance on quality of water for pharmaceutical use“ enthalten.

5.2 Trocknung

Die Trocknung ist ein optionaler Schritt, der sicherstellt, dass nach der Reinigung kein Spülwasser zurückbleibt, falls keine Erwärmung durchgeführt wird. Die Luft muss mit einem Filter mit einer Porenweite von maximal 0,22 µm gefiltert werden.

5.3 Silikonisierung

Die Innenwandung der Kartuschen darf silikonisiert werden. Die Grenzwerte für die Menge des Gleitmittels und für die erforderlichen Gleitkräfte sind zwischen dem Hersteller und dem Kunden zu vereinbaren. Das Gleitmittel wird auf die Innenwandung der Kartuschen aufgebracht, um die Gleiteigenschaften zu verbessern. Üblicherweise erfolgt dies in Form der Silikonisierung mit einer Silikonemulsion und nachfolgender Wärmebehandlung.

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

5.4 Verschließen und Crimpen

5.4.1 Auf Anfrage des Kunden können Kartuschen optional mit ausgewählten Gummirezepturen vorverschlossen werden. Der Werkstoff, der in Kontakt mit dem Injektionspräparat geraten kann, muss die anwendbaren Anforderungen der 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> zu entnehmen.

5.4.2 Das Verschlussystem muss bei der Prüfung nach Anhang F einen angemessenen Leckagewiderstand aufweisen.

5.5 Einführen des Kolbens

Falls vom Kunden gewünscht, kann das Einführen des Kolbens als Option des Verschließens und Crimpens vom Hersteller durchgeführt werden. Die Gummikonstituente muss die anwendbaren Anforderungen der 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, anwendbar auf Volumina > 100 ml, zu entnehmen.

5.6 Verpackung

5.6.1 Nichtsterile, bereits gereinigte Kartuschen aus Glas müssen je nach Vereinbarung zwischen dem Hersteller und dem Kunden in Kunststofftrays oder einer Nest-und-Schalen-Konfiguration verpackt werden.

5.6.2 Zu Verpackungssystemen für sterilisierte und für die Abfüllung vorgefertigte Kartuschen siehe Abschnitt 7.

5.7 Sterilisation

5.7.1 Sterilisierte und für die Abfüllung vorgefertigte Kartuschen müssen durch Anwendung eines geeigneten validierten Sterilisationsverfahrens (siehe z. B. ISO 11135, ISO 17665-1, ISO 11137 oder ISO 14937) bis auf ein Sterilitätssicherheitsniveau (SAL) von 10^{-6} sterilisiert werden.

5.7.2 Der Sterilisationsprozess darf die Sicherheit und Leistung des Produkts nicht beeinträchtigen.

ANMERKUNG 1 Die Sterilitätsprüfung wird in den nationalen oder regionalen Pharmakopöen beschrieben, siehe die in Ph. Eur., 2.6.1, USP <71> und JP 4.06 beschriebenen Verfahren.

ANMERKUNG 2 Die Sterilisationskompatibilität von Sterilbarrieresystemen und Verpackungssystemen wird nach den Anforderungen von ISO 11607-1 bewertet.

Für die Ethylenoxid-Sterilisation gelten hinsichtlich der Rückstände die Anforderungen von ISO 10993-7 oder CPMP/QWP 159/01.

6 Anforderungen an Produkte aus Glas

6.1 Allgemeines

Das Glas, aus dem Kartuschen hergestellt werden, sollte bestimmte Merkmale aufweisen und dazu geeignet sein, Injektionspräparate zu enthalten.

6.2 Werkstoff

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

6.2.2 Die Anforderungen an Werkstoffe für die Wasserbeständigkeit müssen ISO 13926-1 entsprechen, und die Anforderungen an Glastyp I müssen Ph. Eur. 3.2.1, USP <660> und den Anforderungen in JP 7.01 entsprechen.

6.3 Entscheidende Maße

Die Maße von Injektionskartuschen aus Röhrenglas müssen den in Bild 1 und Tabelle 1, ISO/DIS 13926-1:2018, angegebenen Anforderungen entsprechen.

ANMERKUNG Eine Bemaßung von Kartuschen für nicht in ISO 13926-1 beschriebene Anwendungen kann annehmbar sein, falls sie mit dem Kunden vereinbart wurde.

6.4 Partikel

6.4.1 Sichtbare Partikel

Sterilisierte und für die Abfüllung vorgefertigte Kartuschen müssen mittels Produktionsverfahren hergestellt werden, bei denen das Risiko einer Partikelkontamination reduziert ist.

ANMERKUNG In den aktuellen Pharmakopöen werden sichtbare Partikel in Injektionspräparaten als unerwünscht bezeichnet; allerdings werden darin für Primärpackmittel 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.

6.4.2 Mit dem bloßen Auge nicht sichtbare Partikel

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

ANMERKUNG 1 Siehe auch Ph. Eur. 2.9.19, Ph. Eur. 2.9.20, USP <788>, JP 6.06 sowie JP 6.07.

Für mit dem bloßen Auge nicht sichtbare Partikel gilt bei Leerbehältnissen Folgendes:

a) Falls durch Partikelzählung mittels Lichttrübung (siehe USP <788> Verfahren 1) ermittelt:

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

b) Falls durch mikroskopische Partikelzählung (siehe USP <788> Verfahren 2) ermittelt:

- Partikel $\geq 10 \mu\text{m}$: max. 300 je Behälter;
- Partikel $\geq 25 \mu\text{m}$: max. 30 je Behälter.

ANMERKUNG 2 Diese Grenzwerte entsprechen 10 % der in USP <788> (kleinvolumige Parenteralia) angegebenen Grenzwerte für befüllte Behälter mit einem Nennvolumen von unter 100 ml (Prüfung 1.B und Prüfung 2.B).

6.5 Grenzwert für bakterielles Endotoxin

6.5.1 Hinsichtlich des bakteriellen Endotoxins muss unter Berücksichtigung des Nennvolumens der Grenzwert für Kartuschen $< 0,25$ EU/ml sein.

ANMERKUNG 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:

- Extraktion bei 37 °C für mindestens 1 Stunde;
- zur Prüfung siehe Verfahren c) in Ph. Eur. 2.6.14, USP <85> und JP 4.01.

6.5.2 Die für die Abfüllung vorgefertigten Kartuschen müssen behandelt werden, um die Pyrogene zu entfernen und dadurch sicherzustellen, dass sie für ihren vorgesehenen Verwendungszweck geeignet sind. Derartige Verfahren müssen auf dreifach logarithmische Endotoxinreduktion validiert sein.

7 Anforderungen an Verpackungssysteme

7.1 Allgemeines

7.1.1 Das Verpackungssystem, das die für die Abfüllung vorgefertigten Kartuschen enthalten soll, muss die Kartuschen und ihr Sterilbarrieresystem während der Handhabung, dem Versand und der Lagerung so schützen, dass die Sterilität und die funktionellen und kosmetischen Merkmale für die angegebene Haltbarkeitsdauer aufrechterhalten werden.

ANMERKUNG 1 Funktionelle, aber auch kosmetische Mängel sind Anzeichen eines nicht konformen Produkts.

7.1.2 Die Werkstoffe, das Sterilbarrieresystem und das Verpackungssystem, die gemeinsam die Sterilisation ermöglichen, das Produkt schützen und die Sterilität bis zum Zeitpunkt der aseptischen Befüllung aufrechterhalten, müssen den Anforderungen von ISO 11607-1 entsprechen.

7.1.3 Das Verpackungssystem muss annehmbare Werte für die mikrobiologische und Partikelkontamination aufweisen, damit die sterilisierten Kartuschen in eine aseptische Abfüllumgebung und die zugehörigen ausgewiesenen Reinnräume eingebracht werden können.

ANMERKUNG 2 Das Einbringen von sterilisierten, verpackten Kartuschen in eine aseptische Abfüllumgebung birgt das Risiko einer mikrobiologischen und/oder Partikelkontamination des Arzneimittelprodukts.

7.1.4 Anforderungen sollten zwischen dem Hersteller und dem Kunden vereinbart werden.

7.1.5 Schalen, Nester, Deckel, Einsätze, Trays und Schutzbeutel müssen die allgemeine Aufbereitung und aseptische Bereitstellung von sterilisierten Kartuschen während ihrer Haltbarkeitsdauer ermöglichen. Zu berücksichtigende Verfahrensabschnitte sind, ohne darauf beschränkt zu sein, unter anderem:

a) Bei Schalen und Trays einschließlich Dichtungsdeckel und Packmitteleinsatz:

- 1) Versiegelung und Öffnung des Deckels;
- 2) Transport;
- 3) Einbringung und Entnahme von Nest/Tray;
- 4) Stapelung und Entstapelung;
- 5) Sterilisation und Dekontaminierung.

b) Bei Nestern:

- 1) Einbringung und Entnahme des Behälters;
- 2) Befüllung;
- 3) Einführen des Kolbens;
- 4) Verschließen und Crimpen;
- 5) Stapelung und Entstapelung.

c) Bei Schutzbeuteln:

- 1) Versiegelung;
- 2) Falten;
- 3) Dekontaminierung;
- 4) Zuschneiden und Öffnen.

7.1.6 Die Verpackungskonfiguration einschließlich der Anordnung des Produkts muss mit dem Kunden vereinbart werden, um eine angemessene Gebrauchstauglichkeit während der erforderlichen Prozesse zu ermöglichen.

ANMERKUNG Die beschriebenen Verfahrensabschnitte umfassen die beim Hersteller und beim Kunden ausgeführten Verfahrensabschnitte.

7.2 Nest-und-Schale-Konfiguration

7.2.1 Für die Abfüllung vorgefertigte Kartuschen aus Glas müssen in ein starres Kunststoffnest verpackt werden, das in einer starren Kunststoffschale platziert wird.

7.2.2 Durch das Nest muss sichergestellt sein, dass sich die Kartuschen nicht berühren, damit während des Transports weniger Bruchschäden auftreten. Die Ausrichtung der Kartuschen muss zwischen dem Hersteller und dem Kunden vereinbart werden. In Abhängigkeit von den Maßen bestimmter Kartuschen können Nester unterschiedlich viele und unterschiedlich große Aufnahmelöcher aufweisen. Die Schale muss das Nest in der korrekten Position fixieren.

7.2.3 Die Kartuschen müssen mit einem schützenden Packmitteleinsatz abgedeckt werden und die Schale muss mit einem Dichtungsdeckel versiegelt werden. Die Einheit muss durch Erwärmen des Dichtungsdeckels verschweißt werden. Sobald die Versiegelung erfolgt ist, muss die Einheit aus Schale und Deckel als ein Sterilbarrieresystem dienen, um die Sterilität des Inhalts nach der Sterilisation des Verpackungssystems aufrechtzuerhalten.

7.3 Traykonfiguration

7.3.1 Für die Abfüllung vorgefertigte Kartuschen müssen unmittelbar in das Tray verpackt werden, das die Kunststoffhaltevorrichtung darstellt.

7.3.2 Das Tray kann mit einigen Kunststoffeinsätzen ausgestattet sein, um die korrekte Ausrichtung der Kartuschen und die Trennung der Kartuschen aus Glas voneinander sicherzustellen, damit während des Transports weniger Bruchschäden auftreten. Die Ausrichtung der Kartuschen muss zwischen dem Hersteller und dem Kunden vereinbart werden.

ANMERKUNG In Abhängigkeit von den Maßen bestimmter Kartuschen können Trays unterschiedlich viele Kartuschen beinhalten.

7.3.3 Die Kartuschen müssen mit einem schützenden Packmitteleinsatz abgedeckt werden und das Tray muss mit einem verschweißten Dichtungsdeckel versiegelt werden. Sobald die Versiegelung erfolgt ist, dienen das Tray und die Deckelfolie als ein Sterilbarrieresystem, um die Sterilität der Behälter nach der Sterilisation des Verpackungssystems aufrechtzuerhalten.

7.4 Nest

7.4.1 Hinsichtlich des Nests müssen folgende Informationen gegeben werden (Informationen zu den Maßen einschließlich Toleranzen):

- Außenmaße;
- Hohlräume für die Kartuschen;
- Vorrichtungen zur Zentrierung/zum Anheben (d. h. Öffnungen, Stäbe);
- festgelegtes frei bleibendes Volumen für den Einsatz des Hebwerkzeugs.

7.4.2 Kunde und Hersteller müssen Vereinbarungen über die Maße und Toleranzen des Endprodukts im Lieferzustand treffen. Informationen dazu siehe Anhang B.

7.5 Schale und Tray

7.5.1 Hinsichtlich Schalen und Trays müssen dem Kunden folgende Informationen gegeben werden (Informationen zu Maßen einschließlich Toleranzen):

- Außenmaße einschließlich Verstärkungen, Radien und Einbuchtungen;
- Maße der Verstärkung unter der Versiegelungskante sowie das Gefälle der seitlichen Flächen.

7.5.2 Schale und Tray müssen eine Versiegelung des Deckels ermöglichen.

7.5.3 Der Rand von Schale und Tray muss frei von scharfen Kanten sein, damit die unterschiedlichen Verpackungsschichten nicht beschädigt werden.

7.5.4 Falls bei den Schalen oder Trays Sterilisationsindikatoren zum Einsatz kommen, müssen diese den entsprechenden Internationale Normen (siehe Normenreihen ISO 11138 und ISO 11140) entsprechen.

Kunde und Hersteller müssen Vereinbarungen über die Maße und Toleranzen des Endprodukts im Lieferzustand treffen.

ANMERKUNG Informationen dazu siehe Anhang A und Anhang C.

7.6 Packmitteleinsatz

7.6.1 Ein Packmitteleinsatz muss verwendet werden, um die Kartuschen vor Partikeln zu schützen, die während des Öffnens der Schale oder des Trays entstehen. Der Packmitteleinsatz muss gegebenenfalls für das sterilisierende Agens durchlässig sein (z. B. aus Polyolefin-Vliesstoff bestehen).

7.6.2 Der Packmitteleinsatz darf aus mehreren Schichten bestehen. Damit die Schichten ordnungsgemäß entfernt werden können, sollten sie miteinander verbunden sein (z. B. durch Siegelpunkte).

7.6.3 Kanten dürfen abgerundet sein. Die Form und die Maße des Packmitteleinsatzes müssen zur Form und zu den Maßen der Schale oder des Trays passen.