

DIN ISO 8536-6

ICS 11.040.20

Einsprüche bis 2017-05-17
Vorgesehen als Ersatz für
DIN ISO 8536-6:2012-09

Entwurf

**Infusionsgeräte zur medizinischen Verwendung –
Teil 6: Gefriertrocknungsstopfen für Infusionsflaschen (ISO 8536-6:2016);
Text Deutsch und Englisch**

Infusion equipment for medical use –
Part 6: Freeze drying closures for infusion bottles (ISO 8536-6:2016);
Text in German und English

Matériel de perfusion à usage médical –
Partie 6: Bouchons à lyophilisation pour flacons de perfusion (ISO 8536-6:2016);
Texte en allemand et anglais

Anwendungswarnvermerk

Dieser Norm-Entwurf mit Erscheinungsdatum 2017-03-17 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 42 Seiten

DIN-Normenausschuss Medizin (NAMed)

Inhalt

	Seite
Nationales Vorwort.....	3
Nationaler Anhang NA (informativ) Literaturhinweise	4
Vorwort	5
Einleitung	6
1 Anwendungsbereich.....	7
2 Normative Verweisungen	7
3 Begriffe	7
4 Form und Maße	8
5 Bezeichnung	9
6 Werkstoffe.....	10
7 Anforderungen	10
7.1 Allgemeines	10
7.2 Physikalische Anforderungen.....	10
7.2.1 Härte.....	10
7.2.2 Fragmentation	10
7.2.3 Einstechkraft.....	10
7.2.4 Fixierung des Einstechdorns und Abdichtung.....	10
7.2.5 Alterungsbeständigkeit.....	11
7.2.6 Restfeuchte	11
7.3 Chemische Anforderungen.....	11
7.4 Biologische Anforderungen	11
8 Kennzeichnung.....	11
Anhang A (normativ) Bestimmung von Fragmenten.....	12
Anhang B (normativ) Bestimmung der Einstechkraft	14
Anhang C (normativ) Fixierung des Einstechdorns und Abdichtung	16
Anhang D (normativ) Vorrichtung zum Einstechen in die Stopfen	18
Anhang E (normativ) Bestimmung der Restfeuchte	19
Literaturhinweise.....	22

Nationales Vorwort

Dieses Dokument ist die deutsche Übersetzung der Internationalen Norm ISO 8536-6:2016, die im Technischen Komitee ISO/TC 76 „Transfusion, infusion and injection, and blood processing equipment for medical and pharmaceutical use“ (Sekretariat: DIN, Deutschland) unter wesentlicher Beteiligung deutscher Experten erarbeitet wurde.

Das zuständige nationale Normungsgremium ist der Arbeitsausschuss NA 063-02-15 AA „Elastomere Pharmapackmittel und zugehörige Komponenten“ im DIN-Normenausschuss Medizin (NAMed).

Um Zweifelsfälle in der Übersetzung auszuschließen, ist die englische Originalfassung des ISO 8536-6 entsprechend der diesbezüglich durch ISO erteilten Erlaubnis beigelegt. Die Nutzungsbedingungen für den deutschen Text des Norm-Entwurfes gelten gleichermaßen auch für den englischen ISO-Text.

Es wird darauf hingewiesen, dass zur Erklärung einer englischen Abkürzung in der Einleitung eine Nationale Fußnote eingefügt wurde.

Die Normenreihe DIN ISO 8536 unter dem allgemeinen Titel *Infusionsgeräte zur medizinischen Verwendung* besteht aus folgenden Teilen:

- Teil 1: Infusionsflaschen aus Glas
- Teil 2: Stopfen für Infusionsflaschen
- Teil 3: Aluminium-Bördelkappen für Infusionsflaschen
- Teil 4: Infusionsgeräte für Schwerkraftinfusionen zur einmaligen Verwendung
- Teil 5: Infusionsgeräte mit Dosierbehälter für Schwerkraftinfusionen zur einmaligen Verwendung
- Teil 6: Gefriertrocknungsstopfen für Infusionsflaschen
- Teil 7: Bördelkappen aus Aluminium-Kunststoffkombinationen für Infusionsflaschen
- Teil 8: Infusionsgeräte zur einmaligen Verwendung mit Druckinfusionsapparaten
- Teil 9: Übertragungsleitungen zur einmaligen Verwendung mit Druckinfusionsapparaten
- Teil 10: Zubehörteile für Übertragungsleitungen zur einmaligen Verwendung mit Druckinfusionsapparaten
- Teil 11: Infusionsfilter zur einmaligen Verwendung mit Druckinfusionsapparaten
- Teil 12: Rückschlagventile

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

ISO 48	siehe	DIN ISO 48
ISO 3302 (alle Teile)	siehe	DIN ISO 3302 (alle Teile)
ISO 7619-1	siehe	DIN ISO 7619-1
ISO 8536-1	siehe	DIN EN ISO 8536-1
ISO 8536-3	siehe	DIN EN ISO 8536-3
ISO 8871-1	siehe	DIN EN ISO 8871-1
ISO 8871-4	siehe	DIN EN ISO 8871-4
ISO 8871-5	siehe	DIN EN ISO 8871-5
ISO 15378	siehe	DIN EN ISO 15378

Änderungen

Gegenüber DIN ISO 8536-6:2012-09 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

- a) Entfernen des Unterabschnitts 4.8;
- b) Entfernen des Unterabschnitts 7.2.5 und 7.2.6;
- c) vollständige redaktionelle Überarbeitung.

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

DIN EN ISO 8536-1, *Infusionsgeräte zur medizinischen Verwendung — Teil 1: Infusionsflaschen aus Glas*

DIN EN ISO 8536-3, *Infusionsgeräte zur medizinischen Verwendung — Teil 3: Aluminium-Bördelkappen für Infusionsflaschen*

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 8871-4, *Elastomere Teile für Parenteralia und für Geräte zur pharmazeutischen Verwendung — Teil 4: Biologische Anforderungen und Prüfverfahren*

DIN EN ISO 8871-5, *Elastomere Teile für Parenteralia und für Geräte zur pharmazeutischen Verwendung — Teil 5: Funktionelle Anforderungen und Prüfung*

DIN EN ISO 15378^{N1)}, *Primärpackmittel für Arzneimittel — Besondere Anforderungen für die Anwendung von ISO 9001:2015 entsprechend der Guten Herstellungspraxis (GMP)*

DIN ISO 48, *Elastomere und thermoplastische Elastomere — Bestimmung der Härte (Härte zwischen 10 IRHD und 100 IRHD)*

DIN ISO 3302, *Gummi — Toleranzen für Fertigteile*

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

N1) Nationale Fußnote: Zurzeit in Erarbeitung

Vorwort

ISO (die Internationale Organisation für Normung) ist eine weltweite Vereinigung von Nationalen Normungsorganisationen (ISO-Mitgliedsorganisationen). Die Erstellung von Internationalen Normen wird normalerweise von ISO Technischen Komitees 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 Organisationen, staatlich und nicht-staatlich, in Liaison mit ISO, nehmen ebenfalls an der Arbeit teil. ISO arbeitet eng mit der Internationalen Elektrotechnischen Kommission (IEC) bei allen elektrotechnischen Themen 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. Im Besonderen sollten die für die verschiedenen ISO-Dokumentenarten notwendigen Annahmekriterien 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 empfangenen Patenterklärungen (siehe www.iso.org/patents).

Jeder in diesem Dokument verwendete Handelsname wird als Information zum Nutzen der Anwender angegeben und stellt keine Anerkennung dar.

Eine Erläuterung der Bedeutung ISO-spezifischer Benennungen und Ausdrücke, die sich auf Konformitätsbewertung beziehen, sowie Informationen über die Beachtung der Grundsätze der Welthandelsorganisation (WTO) zu technischen Handelshemmnissen (TBT, en: Technical Barriers to Trade) durch ISO enthält der folgende Link: www.iso.org/iso/foreword.html.

Das für dieses Dokument verantwortliche Komitee ist ISO/TC 76 *Transfusion, infusion and injection, and blood processing equipment for medical and pharmaceutical use*.

Diese dritte Ausgabe ersetzt die zweite Ausgabe (ISO 8536-6:2009), die technisch überarbeitet wurde.

Eine Liste aller Teile der Normenreihe ISO 8536 ist auf der ISO-Internetseite zu finden.

Einleitung

Gefriertrocknungsstopfen werden nach dem Befüllen auf die Infusionsflasche aufgesetzt. Dabei werden genügend Öffnungen für den Sublimationsprozess und Vakuum gelassen. Am Ende des Trocknungsprozesses können sie durch hydraulische oder mechanische Mittel in der Vakuumkammer vollständig in den Glasbehälter eingebracht werden.

Gefriertrocknungsstopfen können während des Transports, der Lagerung, der Wasch- und Dampfsterilisationszyklen Wasser aufnehmen, das in einem anschließenden Trocknungszyklus schwierig zu entfernen ist. Folglich enthalten die Gefriertrocknungsstopfen üblicherweise Restfeuchte. In Abhängigkeit von der Masse des gefriergetrockneten Produkts und seinem Empfindlichkeitsgrad gegenüber Wasser, kann die Restfeuchte im Gummimaterial die gefriergetrocknete Zubereitung während der Lagerung verderben.

Dieses Dokument berücksichtigt diese besonderen Prozessanforderungen durch Festlegung entsprechender Anforderungen an Gefriertrocknungsstopfen einschließlich eines Prüfverfahrens zur Bestimmung der Restfeuchte.

Bestandteile von Primärpackmitteln aus elastomeren Werkstoffen sind integraler Bestandteil von Arzneimitteln und folglich gelten die aktuellen Regeln der Guten Herstellungspraxis (cGMP) für die Herstellung dieser Bestandteile.

Die Regeln der cGMP sind zum Beispiel in der ISO 15378 beschrieben oder in den GMP-Leitfäden, die von der Europäischen Gemeinschaft und den Vereinigten Staaten von Amerika herausgegeben werden.

Infusionsgeräte zur medizinischen Verwendung — Teil 6: Gefriertrocknungsstopfen für Infusionsflaschen

1 Anwendungsbereich

Dieses Dokument legt die Form, die Maße, die Werkstoffe, die Leistungsanforderungen und die Kennzeichnung für eine Stopfenart für Infusionsflaschen nach ISO 8536-1 fest, die in Verbindung mit der Gefriertrocknung (oder Lyophilisierung) von Arzneimitteln und biologischen Präparaten verwendet wird.

Die Anforderungen an die Maße gelten nicht für beschichtete Stopfen.

Stopfen, die nach diesem Dokument bestimmt sind, sind nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

ANMERKUNG Die Wirksamkeit, Reinheit, Beständigkeit und Sicherheit eines Arzneimittels während seiner Herstellung und Lagerung können erheblich durch die Art und Ausführung des Primärpackmittels beeinträchtigt 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 3302 (alle Teile), *Rubber — Tolerances for products*

ISO 7619-1, *Rubber, vulcanized or thermoplastic — Determination of indentation hardness — Part 1: Durometer method (Shore hardness)*

ISO 8536-1, *Infusion equipment for medical use — Part 1: Infusion glass bottles*

ISO 8536-3, *Infusion equipment for medical use — Part 3: Aluminium caps for infusion bottles*

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

ISO 8871-4, *Elastomeric parts for parenterals and for devices for pharmaceutical use — Part 4: Biological requirements and test methods*

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

Gefriertrocknung

Lyophilisierung

Trocknungsprozess, ausgelegt zur Entfernung von Lösungsmitteln aus wässrigen und nicht-wässrigen Systemen durch Sublimierung und Desorption

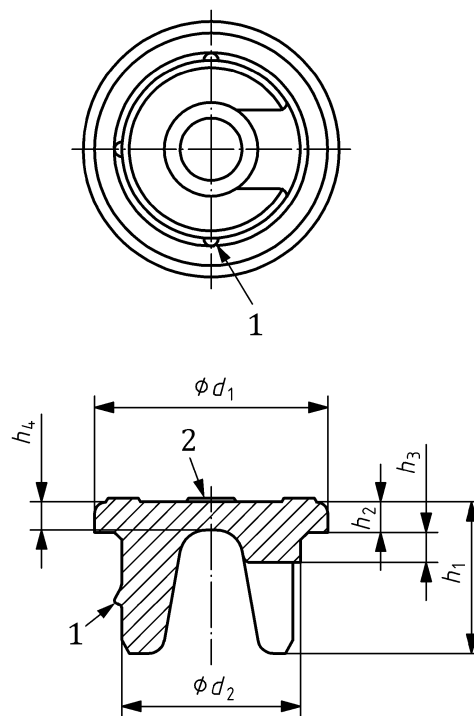
3.2

Gefriertrocknungsstopfen

Stopfenart, die die Trocknung einer gefrorenen pharmazeutischen Zubereitung in einer Vakuumkammer ermöglicht

4 Form und Maße

4.1 Die Maße der Gefriertrocknungsstopfen müssen Tabelle 1 entsprechen. Bild 1 stellt die allgemeine Ausführung eines Gefriertrocknungsstopfens dar.



Legende

- 1 Aufsetznocke
- 2 Abstandhalter

ANMERKUNG Die Gesamthöhe des Gefriertrocknungsstopfens, h_1 , kann unterschiedlich sein und wird zwischen Hersteller und Verbraucher vereinbart.

Bild 1 — Beispiel für die Ausführung eines Gefriertrocknungsstopfens

Tabelle 1 — Maße von Gefriertrocknungsstopfen

Maße in Millimeter

Nenngröße	d_1 $\pm 0,3$	d_2^a $\pm 0,2$	h_2 $\pm 0,3$	h_3 min.	h_4 min.
32	30,8	23,6	4,0	4	3,7
28	27,1	19,6	3,4	4	2,2
^a Das Maß d_2 gilt für den Bereich, für den h_3 definiert ist.					

4.2 Wenn nicht anders festgelegt, müssen allgemeine Toleranzen ISO 3302 (alle Teile) entsprechen.

4.3 Wenn auf dem Deckel Abstandhalter angebracht sind, dürfen diese mit den Markierungen für den Durchstechbereich nicht in Berührung kommen. Die Höhe der Abstandhalter darf 0,3 mm nicht überschreiten.

Auf der Oberfläche dürfen Markierungen oder Vertiefungen angebracht sein.

4.4 Wenn der Stopfenflansch eine leicht konische Form hat, darf die Konizität höchstens 0,8 mm in Bezug auf den Durchmesser betragen, um den Produktionsprozess zu vereinfachen. Die Toleranzen der gestanzten Kante des Flansches müssen den Toleranzen, wie in Tabelle 1 für Durchmesser d_1 festgelegt, entsprechen.

4.5 Der Halsteil muss mit Aussparungen, Kanälen oder anderen geeigneten Hilfsmitteln in Verbindung mit hervorstehenden Elementen oder Nocken am Außendurchmesser versehen sein, die das Eindringen in eine Trocknungsposition (halber Weg) während des Sublimationsprozesses erlauben.

4.6 Die Ausführung der Nocken, die zum Festhalten des Gefriertrocknungsstopfens in der Sublimationsposition dient, sollte die vollständige Einführung des Stopfens in den Flaschenhals nicht beeinträchtigen.

4.7 Die Ausführung des Flanschteiles in Verbindung mit der Halsteilausführung muss die Rekonstitution des gefriergetrockneten Produkts mit dem geeigneten Lösungsmittel und die Entfernung des aufgelösten Produkts mit Hilfe einer Durchstechvorrichtung erlauben.

4.8 Wenn die Gefriertrocknungsstopfen für den Gefriertrocknungsprozess positioniert werden und der Behälter Transportprozessen ausgesetzt wird, sollten sie ausreichenden Widerstand gegen Schock und Erschütterung aufweisen, so dass sie unter üblichen Prozessbedingungen nicht abfallen oder verformt werden.

4.9 Sämtliche Kanten des Stopfens dürfen gerundet sein.

5 Bezeichnung

Die Bezeichnung eines Gefriertrocknungsstopfens für Infusionsflaschen kann aus den Worten „Gefriertrocknungsstopfen“, der Nummer dieses Dokuments und der Nenngröße des Stopfens gebildet werden.

BEISPIEL Ein Gefriertrocknungsstopfen für Infusionsflaschen der Nenngröße 32, der den Anforderungen dieses Dokuments entspricht, wird wie folgt bezeichnet:

Gefriertrocknungsstopfen ISO 8536-6 – 32

6 Werkstoffe

Der verwendete elastomere Werkstoff muss den in Abschnitt 7 festgelegten Anforderungen entsprechen.

Der elastomere Werkstoff muss zwei Sterilisationszyklen bei Autoklavierung in gesättigtem Wasserdampf bei $(12 \pm 2)^\circ\text{C}$ für 30 min standhalten. Dabei dürfen die festgelegten Grenzwerte nicht überschritten und die Leistungsmerkmale bei üblichen Gebrauchsbedingungen nicht beeinträchtigt werden. Bei Verwendung anderer Sterilisationsverfahren, z. B. Strahlen, muss die Eignung des Werkstoffs bewertet werden.

In Bezug auf die spezielle Anforderung an die niedrige Restfeuchte muss der Trocknungsprozess in die Bewertung der Leistungsmerkmale des Werkstoffs einbezogen werden (siehe auch 7.2.5).

Stopfen müssen aus einer elastomeren Formulierung hergestellt sein, deren Vorlage geprüft und vom Endanwender angenommen worden ist. Der Hersteller der Stopfen muss die Konformität jeder Lieferung mit der Typ-Probe sicherstellen sowie die Übereinstimmung mit vorher vereinbarten Funktionsparametern und Anforderungen aus Handbüchern.

ANMERKUNG Nach dem gegenwärtigen Stand der Technik werden elastomere Werkstoffe vorgezogen, die unmodifizierte oder halogenierte Butylelastomere als Basispolymer enthalten, da diese Werkstoffklasse eine hervorragende Barrierefunktion gegen die Permeation von Wasserdampf und Gasen aufweist.

7 Anforderungen

7.1 Allgemeines

Die in 7.2 bis 7.4 beschriebenen Anforderungen stellen die minimalen Anforderungen an die Gummistopfen in dem Zustand dar, wie sie vom Endverbraucher angenommen werden.

7.2 Physikalische Anforderungen

7.2.1 Härte

Die zwischen Hersteller und Abnehmer vereinbarte Härte darf bei Prüfung nach ISO 7619-1 und speziellem Prüfstück um nicht mehr als ± 5 Shore A vom Nennwert abweichen. Alternativ kann die Härte der Stopfen nach ISO 48 geprüft werden. Bei Prüfung nach ISO 48 darf die Mikrohärte um nicht mehr als ± 5 IRHD von der Typ-Probe abweichen.

7.2.2 Fragmentation

Bei Prüfung auf Fragmentation nach Anhang A dürfen nicht mehr als 20 Fragmente mit einem Durchmesser gleich oder größer als $50\ \mu\text{m}$ bei 10 Durchstichen festgestellt werden.

7.2.3 Einstechkraft

Bei Prüfung auf Einstechkraft nach Anhang B darf die zum Durchdringen des Stopfens aufgewendete Kraft 80 N nicht überschreiten. Dabei muss der durchschnittliche Wert kleiner als 75 N sein. Während des Durchstechens darf kein Stopfen in die Flasche gedrückt werden.

7.2.4 Fixierung des Einstechdorns und Abdichtung

Bei Prüfung nach Anhang C muss in allen Fällen eine vollständige Durchdringung erreicht werden (kein Stopfen darf in die Flasche gedrückt werden). Zwischen dem Einstechdorn und dem Stopfen dürfen für eine Dauer von 4 h keine Leckagen auftreten. Außerdem darf sich der Einstechdorn während dieser Zeitspanne nicht vom Stopfen lösen.

7.2.5 Alterungsbeständigkeit

Die Höchstdauer zwischen Herstellungsdatum und pharmazeutischer Verwendung sollte zwischen dem Hersteller der Stopfen und dem Anwender vereinbart werden.

Die Stopfen müssen ihre Leistungsmerkmale über die gesamte Haltbarkeitsdauer des Arzneimittels aufrechterhalten, welche als Teil der Stabilitätsprüfung durch den Anwender geprüft wird.

ANMERKUNG Die Alterung hängt von den Lagerungs- und Handhabungsbedingungen ab. Richtlinien für die Lagerung von vulkanisiertem Gummi sind in ISO 2230 enthalten.

7.2.6 Restfeuchte

Auf Anfrage muss der Hersteller des Gummis eine Empfehlung über die Zeit und die Temperatur (Zeit-/Temperaturprofil) geben, bei der der Anwender die Restfeuchte aus Gefriertrocknungsstopfen bis zu einem vorbestimmten Feuchtigkeitsgehalt reduzieren kann, da die Einwirkung trockener Hitze das Gummimaterial beschädigen kann.

Die Restfeuchte kann nach Anhang E bestimmt werden.

7.3 Chemische Anforderungen

Es gelten die Anforderungen nach ISO 8871-1.

7.4 Biologische Anforderungen

Es gelten die Anforderungen nach ISO 8871-4.

8 Kennzeichnung

Verpackte Stopfen, die den Anforderungen dieses Dokuments entsprechen, können mit der in Abschnitt 5 festgelegten Bezeichnung, gekennzeichnet werden.

Anhang A (normativ)

Bestimmung von Fragmenten

A.1 Kurzbeschreibung

Mit dieser Prüfung wird die Neigung der verschiedenen Gummi-Stopfen zur Fragmentation bewertet. Die festgestellten Werte können durch eine Reihe von Ursachen erheblich beeinflusst werden. Dies sind die Herstellung der Stopfen, das Design der eingesetzten Bördelvorrichtung, Bördeldruck, Design des Einstechdorns, seine Schärfe, die Menge des Gleitmittels auf dem Einstechdorn, aber auch die Sehschärfe des Prüfers.

Zur Erzielung vergleichbarer Ergebnisse müssen diese Variablen berücksichtigt werden. Hierzu kann eine zusätzliche Prüfung mit Stopfen, bei denen die Fragmentationseigenschaften bekannt sind, mit einbezogen werden (Referenzprüfung). Das heißt, dass in einem ersten Durchlauf die Stopfen, bei denen die Fragmentation beurteilt werden sollte, geprüft werden. Sofort danach werden zum Vergleich in einem zweiten Durchlauf die Stopfen mit bekanntem Fragmentationsverhalten geprüft (Referenz).

Diese Referenzprüfung sollte von Zeit zu Zeit vorgenommen werden, um die einwandfreie Durchführung der Prüfung und die Funktionsfähigkeit des Prüfsystems sicherzustellen.

Wenn die Fragmentation der Referenzproben im Bereich bekannter Ergebnisse liegt, wird die Prüfung als gültig anerkannt.

A.2 Geräte

A.2.1 Zehn Infusionsflaschen, nach ISO 8536-1 (20 Infusionsflaschen werden benötigt, wenn zusätzlich die Referenzprüfung durchgeführt werden sollte).

A.2.2 Bördelgerät und Aluminiumkappen nach ISO 8536-3, die zu den zu prüfenden Infusionsflaschen passen.

A.2.3 Membranfilter.

A.2.4 Ein Prüf-Einstechdorn, nach Anhang D.

Für alle Referenz- und Stichprobenprüfungen sollte derselbe Prüf-Einstechdorn verwendet werden.

A.2.5 Dampf-Autoklav der eine Temperatur von (121 ± 2) °C aufrechterhalten kann.

A.3 Durchführung

A.3.1 Es ist eine Stichprobe von 10 Stopfen für die Typ- oder Chargenprüfung zu entnehmen. Die Stopfen für 30 min bei (121 ± 2) °C eine Dampfsterilisation unterziehen, gefolgt von Trocknen für 16 h bei 70 °C.

ANMERKUNG Falls in der Praxis die Stopfen einem Sterilisationsprozess, anderes als Dampfsterilisation, unterworfen sind, diesen Sterilisationsprozess verwenden, um die Stopfen zu sterilisieren und B.3.1 außer Acht lassen.

A.3.2 10 Infusionsflaschen nach ISO 8536-1 beliebiger Größe sind zu mindestens 50 % ihres Nennvolumens mit Wasser zu füllen. Diese 10 Infusionsflaschen sind mit den zu prüfenden sterilen Stopfen zu verschließen.

A.3.3 Die Stopfen sind mit Aluminiumkappen (A.2.2) nach ISO 8536-3 zu sichern.

A.3.4 Der Prüf-Einstechedorn ist mit einem geeigneten organischen Lösemittel zu entfetten und in destilliertes Wasser zu tauchen. Vor seinem Gebrauch ist der Einstechedorn zu prüfen; er muss über seine ursprüngliche Schärfe verfügen und frei von Beschädigungen sein.

A.3.5 Der erste Stopfen ist manuell mit dem Einstechedorn innerhalb der Markierung senkrecht zu durchstechen, wobei auch die zugehörige erste Flasche fest senkrecht gehalten wird. Die Flasche wird einige Sekunden geschüttelt. Dann ist der Einstechedorn zurückzuziehen.

A.3.6 Die Schritte nach A.3.4 und A.3.5 sind solange zu wiederholen, bis alle 10 Stopfen einmal durchstoßen wurden.

A.3.7 Die zu prüfenden Stopfen sind von den Flaschen zu entfernen. Der Inhalt sämtlicher Flaschen ist über ein Membranfilter zu entleeren. Es ist sicherzustellen, dass keine Fragmente in den Flaschen verbleiben. Die Fragmente, die mit dem bloßen Auge unter üblichen Bedingungen, d. h. bei einem Abstand zwischen Filter und Auge von etwa 25 cm, auf dem Filter sichtbar sind, sind zu zählen und ihre Anzahl ist zu registrieren.

ANMERKUNG Es wird davon ausgegangen, dass Fragmente mit einem Durchmesser größer als 50 µm mit dem bloßen Auge erkennbar sind.

A.3.8 Um Aussagen zu Art und Größe der Fragmente zu machen, können mikroskopische Untersuchungen durchgeführt werden.

A.4 Referenzprüfung

Falls eine Referenzprüfung durchgeführt wird, sind Prüfstopfen mit bekannten Fragmentationseigenschaften, wie in A.3 beschrieben, vorzubereiten. Es ist der gleiche Prüf-Einstechedorn zu verwenden.

ANMERKUNG Das einwandfreie Funktionieren des Prüfsystems gilt nur dann als bestätigt, wenn für eine Reihe von Musterprüfungen und Referenzprüfungen derselbe Prüf-Einstechedorn verwendet wird.

A.5 Angabe der Ergebnisse

Die Gesamtanzahl der Fragmente, die bei je einem Durchstich von 10 zu bewertenden Stopfen ermittelt wurde, ist anzugeben.

A.6 Gültigkeit der Prüfung

Wenn eine Referenzprüfung durchgeführt wird und die dabei erhaltenen Ergebnisse an den Vergleichstopfen nicht mit den bisherigen Ergebnissen übereinstimmen, müssen die Ergebnisse, der zu prüfenden Stopfen als ungültig betrachtet werden. Es muss untersucht werden, worauf die gefundene Abweichung zurückzuführen ist.