

ISSN 0931-9700
ISBN 978-3-87193-393-6

pharma technologie journal

Herausgeber:
CONCEPT HEIDELBERG

CONCEPT
HEIDELBERG

Fertigspritzen

mit Sonderteil Restricted Access
Barrier Systems (RABS)

Packmittel
Anlagentechnik
Qualifizierung/Validierung/Betrieb



EDITIO CANTOR VERLAG

Fertigspritzen

mit Sonderteil Restricted Access
Barrier Systems (RABS)

Packmittel

Anlagentechnik

Qualifizierung/Validierung/Betrieb

Herausgeber: CONCEPT HEIDELBERG



EDITIO CANTOR VERLAG AULENDORF

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

ISBN 978-3-87193-393-6

© 2009 ECV · Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Aulendorf. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie Übersetzung in andere Sprachen, behält sich der Verlag auf unbefristete Zeit vor. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Fotokopie, Mikrofilm oder andere Verfahren, einschließlich elektronischer Datenträger) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden.

ECV · Editio Cantor Verlag im Internet unter www.ecv.de

Satz: Texdo, Aulendorf; Druck: Holzmann Druck GmbH & Co. KG, Bad Wörishofen ISSN 0931-9700

Vorwort

Der Markt für Fertigspritzen ist in den vergangenen Jahren weltweit stark gewachsen. Als relative neue Applikationsform startete die Fertigspritze in den 1980er Jahren ihren Siegeszug. Wurden ursprünglich insbesondere Impfstoffe und niedermolekulare Heparine mittels Fertigspritzen injiziert, haben sich deren Anwendungsmöglichkeiten in der Zwischenzeit deutlich erweitert. Die immer umfangreicheren Zulassungen und Anwendungen von biotechnologisch hergestellten Proteinen als Therapeutika erweisen sich hier als starke Marktbeschleuniger.

Vorteile für den Patienten, z. B. die Reduktion von Dosierfehlern und der zusätzliche Sicherheitsgewinn gegenüber der konventionellen Spritze sind weitere Gründe für das starke Wachstum des Fertigspritzenmarkts.

Ermöglicht wird dieses Wachstum durch ständige Verbesserungen im Herstellungs- und Abfüllungsprozess der Fertigspritze. Besonders dieser Thematik widmet sich die vorliegende Ausgabe des 'pharma technologie journal'. Beginnend beim Packmaterial über die Anlagentechnik inkl. deren Qualifizierung bis hin zur Erhöhung der Kontaminationssicherheit sind in den letzten Jahren ständig Neuentwicklungen und Verbesserungen etablierter Prozesse hinzugekommen. Es wurde die Leistungsfähigkeit der Anlagen erhöht und auch der GMP-Status der Fertigspritzenbefüllung fortentwickelt.

Die Arbeiten der vorliegenden Ausgabe des 'pharma technologie journal' wurden in gewohnter und bewährter Weise von einem wissenschaftlichen Beirat ausgewählt und beurteilt, dem folgende Herren angehören:

Dipl.-Ing. Eberhard Münch

Carpus Process Experten GmbH, Hattersheim

Dr. Heinrich Prinz

PDM-Consulting, Groß-Zimmern

Dr. Wolfgang Schuhmacher

F. Hoffmann-La Roche, Basel (Schweiz)

Im Rahmen der wissenschaftlichen Schriftenreihe 'pharma technologie journal' werden Praxisberichte und Fachbeiträge publiziert, die eine effiziente Umsetzung von GMP- und FDA-Anforderungen im betrieblichen Alltag aufzeigen.

Das 'pharma technologie journal' wurde 1980 von CONCEPT HEIDELBERG erstmals herausgegeben. 1999 ging die Betreuung der Schriftenreihe – in ständiger Abstimmung mit dem Herausgeber – an den ECV · Editio Cantor Verlag (Aulendorf).

CONCEPT HEIDELBERG
Rischerstraße 8
69123 Heidelberg

Tel.: +49 (0)6221/ 84 44 0
Fax: +49 (0)6221/ 84 44 4
E-Mail: info@concept-heidelberg.de
Internet: www.gmp-navigator.com

Inhaltsverzeichnis

Packmittel

Kettelhoit, S.	Industrielle Herstellung von Glasspritzen – Von der Glasröhre zur anwendungsfertigen Spritze	11
Schäfers, M.	Packmittellösungen für vorgefüllte Spritzen-Systeme	30
Loitz, D	Nadelschutzsysteme für Fertigspritzen – Regulatorische Aspekte und praktische Umsetzungsmöglichkeiten im Produktionsbetrieb	36

Anlagentechnik

Sigwarth, V, Lehmann, F., Bösiger, A	Dekontaminationsprozesse und -systeme bei der Abfüllung genesteter Fertigspritzen – Isolatorsysteme und Elektronenstrahl-Tunnels	45
Novak, W.	Fertigspritzen aus Glas – Herstellen, Befüllen und Verschließen	68
Poslowski, M.	Inprozess-Kontrolle bei der Befüllung von Fertigspritzen	86
Lehmann, M., Koch, R.	Neue Entwicklungen in der automatisierten Inspektionstechnik von Fertigspritzen	94

Qualifizierung/Validierung/Betrieb

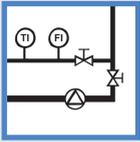
Stärk, A.	Mikrobiologische Aspekte bei der Qualifizierung einer Fertigspritzenlinie mit E-Beam-Tunnel in Isolatorbauweise	104
Lankers, M.	Analyse von Silikonschichtdicken bei der Herstellung von Fertigspritzen mit Hilfe von Reflektometriemessungen	116

Restricted Access Barrier Systems (RABS)

Münch, E.	Grundlagen Restricted Access Barrier System RABS/Isolator aus Sicht eines Anlagenplaners	127
Gath, H-Ch.	Restricted Access Barrier System – Alternative zum klassischen Maschinenschutz oder Isolator	139
	Verzeichnis der Autoren (mit Anschriften)	156
	Verzeichnis von Herstellern und Dienstleistern	160
	Übersicht über lieferbare Titel vom ‚Pharma Technologie Journal‘	174

Packmittel

- *Industrielle Herstellung von Glasspritzen – Von der Glasröhre zur anwendungsfertigen Spritze*
- *Packmittellösungen für vorgefüllte Spritzen-Systeme*
- *Nadelschutzsysteme für Fertigspritzen – Regulatorische Aspekte und praktische Umsetzungsmöglichkeiten im Produktionsbetrieb*



GMP-Lehrgang

Der Pharma-Ingenieur/ - Techniker/ -Technikexperte

Die Anforderungen an Räume und Ausrüstungen und deren Dokumentation in der pharmazeutischen Produktion werden durch eine Vielzahl von nationalen und internationalen Regelwerken wie z.B. den GMP-Guidelines (EG, PIC, FDA, WHO) beeinflusst. In diesem Umfeld werden Spezialisten im Bereich Pharmaproduktion und -technik benötigt. Deshalb ist es Ziel dieses Lehrgangs, Sie zum kompetenten Ansprechpartnern zu machen.

Programm und Zertifikat



Der Lehrgang bietet Ihnen die Möglichkeit, sich in mehreren Stufen im Themenbereich Pharmatechnik fortzubilden.

Um das Zertifikat zu erhalten, müssen Sie insgesamt an drei Seminaren* teilnehmen. Dabei können Sie die Kurse entsprechend Ihres Tätigkeitsschwerpunktes auswählen. Seminare aus diesem Lehrgang, an denen Sie in den vergangenen Jahren teilgenommen haben, bekommen Sie selbstverständlich anerkannt. Je nach Ausbildung erhalten Sie dann das Zertifikat

- Der Pharmaingenieur
(bei Nachweis eines Ingenieurstudiums)
- Der Pharmatechniker
(bei Nachweis einer Techniker Ausbildung)
- Der Pharmatechnikexperte
(bei anderen Voraussetzungen)

Eine Bestätigung vom Arbeitgeber über eine mindestens zweijährige Tätigkeit im Pharmatechnik-Umfeld ist ebenfalls Voraussetzung für die Zertifizierung. Der Lehrgang ist ein in der Pharmaindustrie weithin anerkannter Standard mit bereits über 2.500 Teilnehmern. Das Zertifikat ist jedoch keine Bestätigung eines akademischen Zusatzstudiums.

* Bei gleichzeitiger Anmeldung zu drei Seminaren des Lehrgangs erhalten Sie 15% Rabatt auf die zeitlich letzte Veranstaltung.

Prüfung

In Kooperation mit Prof. Ronald Ziegler, Steinbeis-Universität, STI (Steinbeis-Transferinstitut) Life Sciences, bieten wir Ihnen für diesen Lehrgang eine Zusatzzertifizierung an. Mehr erfahren Sie im Internet unter www.gmp-navigator.com im Bereich „GMP-Lehrgänge“.

Haben Sie noch Fragen?

Herr Dr. Robert Eicher steht Ihnen für weitere Auskünfte gerne zur Verfügung:
Telefon 06221/84 44 0, Fax 06221/84 44 34, E-Mail: eicher@concept-heidelberg.de

CONCEPT
HEIDELBERG

Pharmaceutical Quality
Training. Conferences. Services.

Industrielle Herstellung von Glasspritzen

Von der Glasröhre zur anwendungsfertigen Spritze

Dr. Stefan Kettelhoit
Gerresheimer Bünde
GmbH, Bünde

Zusammenfassung

In den letzten Jahren ist nicht nur das Marktvolumen, sondern auch die Bedeutung von Glasspritzen – besonders in der „Ready-to-Use“-Ausführung – außerordentlich stark gewachsen. Die Gründe dafür liegen einerseits in den vorteilhaften Eigenschaften als parenterale pharmazeutische Primärpackmittel, andererseits in der Sicherheit und Anwendungsfreundlichkeit der fertig vorgefüllten Applikationssysteme. Die Produktion von Glasspritzen stellt eine vielstufige industrielle Prozesskette dar, die mit der Glasschmelze beginnt, über die Glasröhre als Zwischenprodukt führt und mit der Ausformung zu verschiedenartigen Dimensionen und Sprizentypen (z. B. Luerkonus-, Luerlock- oder Nadelspritze als Bulkware oder Ready-to-Use-System) sowie zusätzlichen Veredelungsschritten endet. Für das Qualitätsmanagement der Spritzenherstellung gelten cGMP-Standards sowie internationale Normen und Richtlinien (z. B. ISO-Normen, Fehlerbewertungsliste). Darin sind auch die relevanten Spezifikationen für die verschiedenen Schritte der Qualitätskontrollen festgelegt. Die Silikonisierung von Spritzen, sei es als Sprühsilikonisierung oder Einbrennsilikonisierung, bildet immer noch den wichtigsten Veredelungsschritt und stellt bei „schwierigen Entwicklungsprodukten“ teilweise noch ungelöste Herausforderungen. Zusätzlich sind die Oberflächenvergütung mit Ammoniumsulfat oder die wolframfreie Fertigung derzeit Top-Themen auf dem interessanten und herausfordernden Gebiet der Fertigspritzen.

Abstract

Industrial Production of Glass Syringes

Glass syringes – especially ready-to-use ones – have shown tremendous growth during recent years not only in market size but also in interest and importance. This is due to their favourable properties as pharmaceutical packaging material and at the same time as a safe and convenient application system for the end user. The production of glass syringes is a multi-step industrial-scale manufacturing process starting with the silica melting process, with glass tubes as intermediate goods, and ending with different types of glass syringes in terms of shape, size and presentation (e.g. Luer cone, Luer lock or needle syringes in bulk or ready-to-use form) or even value-

added processing. Quality management of glass syringe production is performed by the industry according to cGMP standards and international guidelines. Pharmacopoeial monographs and international standards (e.g. ISO norms, defect evaluation lists) are used as relevant specifications for quality control. The siliconisation of syringes through spraying or baking on to the surface is still a very important value-added process with sometimes still unresolved challenges for “difficult products”. Besides this, surface treatment with ammonium sulphate and tungsten-free forming are currently hot topics in the exciting and challenging field of pre-filled syringes.

Key words Bulkspritze · Oberflächenbehandlung · Ready-to-Use-Spritze · Silikonisierung · Spritzentypen · Wolfram

1. Einleitung

Glasspritzen, besonders als vorgefüllte Fertigspritzen, haben in den letzten Jahren deutlich als Packmittel für Parenteralia an Bedeutung gewonnen. Der weltweite Bedarf von ca. 1,4 Mrd. Stück in 2006 wird bis zum Jahr 2010 voraussichtlich mit konstanten zweistelligen Zuwachsraten von 12 bis 15 % auf jährlich ca. 2,4 Mrd. Stück wachsen [1]. Verglichen mit den schon seit Jahrzehnten in der Pharmaindustrie gebräuchlichen Ampullen und Glasfläschchen (Vials), stellen Glasspritzen und die zugehörigen Hilfssysteme, z. B. Sicherheitsanbauteile gegen Stichverletzungen durch die Kanüle sowie Autoinjektoren, eine vergleichsweise junge Packmittelkonfiguration dar. Während diese Glasspritzen ursprünglich primär für Impfstoffe und Heparine verwendet wurden, sind sie heute auch für Biotech-Arzneistoffe wie therapeutische Peptide und Proteine im Einsatz. Dies begründet sich durch die vielfältigen Vorteile des Packmittels Glasspritze, wie

- leichte Anwendbarkeit (schnell, sicher, einfach handhabbar),
- korrekt bemessene Applikation einer Einzeldosis,
- nur marginale Produktverluste (keine Überfüllung).

Grundsätzlich können zwei Arten von Spritzenlieferformen unterschieden werden: a) sog. „Bulk-Spritzen“ und b) sog. „Ready-to-Use-Spritzen“. Bulk-Spritzen sind Glasspritzenkörper, die ohne weitere Behandlung wie Waschen, Silikonisieren, Sterilisieren in Flachtrays an Kunden geliefert werden. Ready-to-Use-Spritzen werden hingegen schon vor der Lieferung gewaschen, silikonisiert, mit Zubehörteilen wie Gummischutzhappen versehen und Ethylenoxidsterilisiert. Diese gebrauchsfertigen Spritzenkörper werden in versiegelten Wannen an die Pharmahersteller geliefert, um direkt gefüllt zu werden. Verschiedene Warenzeichen (z. B. SCF® (Becton Dickinson), RTF® (Gerresheimer) oder forma 3S® (Schott forma vitrum)) sind für diesen Typ von Glasspritzen gebräuchlich. Die Abfüllung von Ready-to-Use-Spritzen findet auf Hochdurchsatz-Fülllinien statt. Diese Fülllinien sind im Hinblick auf höhere Prozessgeschwindigkeiten und verbesserte Füllleistung in den letzten Jahren immer weiter optimiert worden. Vor diesem Hintergrund bietet die industrielle Fertigung verschiedenartiger Glasspritzen höchster Qualität eine wichtige und interessante Herausforderung für pharmazeutische Packmittellieferanten an der Schnittstelle zwischen dem Pharmaproduzenten und den Konstrukteuren seiner Füllanlagen. Die folgenden Kapitel sollen die Herstellung von Glasspritzen näher erläutern, um die Zusammenarbeit aller an der pharmazeutischen Entwicklung und Produktion Beteiligten weiter zu verbessern.

2. Herstellung von Glasröhren

Glasröhren sind das notwendige Ausgangsmaterial für die Herstellung verschiedenster pharmazeutischer Primärverpackungen (Abb. 1). Daher bildet die Produktion der Glasröhren den logischen Ausgangspunkt der Spritzenfertigung.

Glasröhren werden weltweit von verschiedenen Herstellern produziert (z. B. Gerresheimer, Schott, Wheaton). Die Vielfalt dieser Röhren ist mit verschiedenen Glastypeen (Typ I, Typ II und Typ III) und verschiedensten Dimensionen und Abmessungen groß. Für die Herstellung pharmazeutischer Glasspritzen bilden Glasröhren des Typs I (klar oder braun) den weltweit akzeptierten Standard mit spezifizierten Abmessungen gemäß der relevanten Norm für Spritzenkörper [2]. Der Außendurchmesser kann zwischen 6,85 mm (0,5-ml-Spritze) und 22,05 mm (20-ml-Spritze) betragen. Die gebräuchlichsten Durchmesser der Glasröhren sind jedoch 8,15 mm (1-ml-Langspritze) und 10,85 mm (1-ml-Kurzspritze bis 3-ml-Spritze).

Die chemische Zusammensetzung eines gängigen Typ-I-Glases, das für die Herstellung von Glasspritzen verwendet wird, zeigt Abb. 2. Neben Siliciumdio-

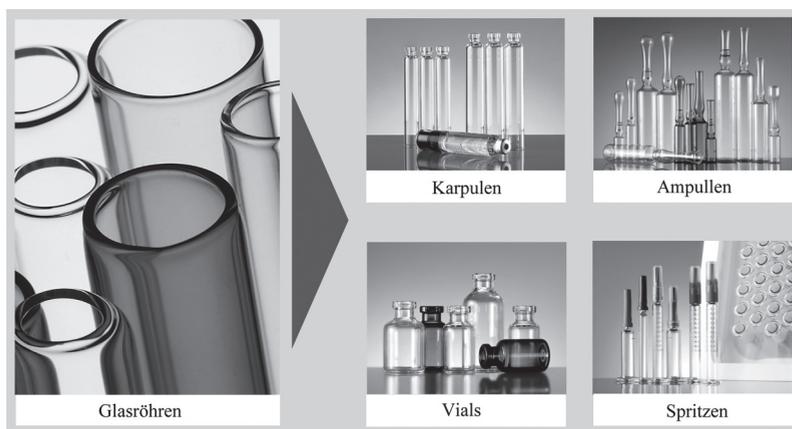


Abb. 1: Glasröhren als Ausgangsmaterial für Pharmapackmittel.

Chemische Zusammensetzung	(Borosilikatglas)
70–80 %	SiO ₂
12–13 %	B ₂ O ₃
2 %	Al ₂ O ₃
< 7 %	Na ₂ O, K ₂ O
0 %	MgO; CaO, BaO
Physikalische Eigenschaften	
Verarbeitungstemperatur	1 260 °C
Übergangstemperatur	525 °C
Ausdehnungskoeffizient	51–52

Abb. 2: Chemische Zusammensetzung von Typ-I-Glas für die Herstellung von Glasspritzen.



Abb. 3: Herstellung von Glasröhren.



Abb. 4: Herstellung von Glasröhren: Die Glasschmelze wird aus der Wanne abgelassen.

xid, Boroxid und Aluminiumoxid ist noch das Alkalimetalloxid Natriumoxid in der Glasmatrix enthalten. Natriumoxid wird in der Glasherstellung eingesetzt, um die Schmelztemperatur zu senken und den Formungsprozess zu verbessern.

Die Herstellung von Glasröhren gliedert sich im Wesentlichen in die folgenden Schritte: Mischen der Rohstoffe, Schmelzen, Ziehen der Röhren, Online-Messung, Schneiden, Qualitätskontrolle und Verpacken (Abb. 3). Die Rohstoffe für die Röhrenherstellung werden aus großen Vorratssilos abgelassen und gemischt. Danach wird die gesamte Mischung in großen Schmelzwannen auf die Schmelztemperatur von ca. 1500 °C erhitzt. Die Glasschmelze wird anschließend aus den Schmelzwannen abgelassen (Abb. 4) und über rotierende Rundkörper (Mandrel, Abb. 5), die kontinuierlich von innen mit Luft versorgt werden, abgezogen. Bei diesem Vorgang entsteht die gewünschte Röhrenform. Die Glasröhren werden kontinuierlich von den Wannen abgezogen, 100 % online vermessen, geschnitten, verpackt und auf Qualität kontrolliert.

Der Röhrenzug kann nach dem sog. Danner-Verfahren oder dem Vello-Verfahren erfolgen. Die dimensionale und kosmetische Qualität von Glasröhren und die Konstanz dieser Qualität (intra- und inter-batch) in der Glasröhrenherstellung sind von entscheidender Bedeutung für die Qualität der produzierten Glasspritzen, da durch den Prozess der Spritzenformung unerwünschte Eigenschaften der Glasröhren nicht mehr korrigiert werden können.

Einfach eine runde Sache!



- Reinigen
- Sterilisieren
- Füllen & Verschließen
- Etikettieren
- Spritzenverarbeitung im Nest
- Handlingsmaschinen
- Isolatortechnologie
- Gesamtliniensysteme/
Projektmanagement

Highlights:

- Hochleistung bis 800/min
- Ausbau- und autoklavierbares Segmenttransportsystem
- In-Prozess-Kontrolle (IPK)
- groninger-SERVICE

@ www.groninger.de



Abb. 5: Herstellung von Glasröhren: Die Glasschmelze wird über rotierende Rundkörper gezogen.



Abb. 6: Schritte des Formungsprozesses.

3. Herstellung von Spritzenkörpern

3.1 Spritzenherstellung im industriellen Maßstab

Die industrielle Herstellung von Glasspritzen kann durch horizontale oder vertikale Verarbeitung von Glasröhren erfolgen. Das folgende Kapitel beschreibt die horizontale Verarbeitung und die Formung von Glasröhren zu Glasspritzen bei der Gerresheimer Bünde GmbH mit selbst konstruierten und gebauten Glasformungslinien. Der Formungsprozess kann in die folgenden grundlegenden Schritte unterteilt werden (Abb. 6): Schneiden, Formen, In-Process-Kontrolle (IPC), ggf. Bedrucken (bedruckte Spritzen), Erhitzen/Tempnern, Endkontrolle.

Am Röhrenschneider (Abb. 7) wird die Glasröhre in Abschnitte vordefinierter Länge zerlegt. Die Röhrendenden werden verschmolzen (Abb. 8), um die mechanische Stabilität für die anschließenden Transport- und Herstellungsschritte zu erhöhen. Die erste Formungsstation (Abb. 9) gestaltet den Spritzenkonus durch mehrere aufeinander folgende Erhitzungs- und Formungsschritte am rotierenden Glaskörper. Im Einzelnen findet eine Vorformung der Schulter, Formung der Schulter, Vorformung des Konus, Dimensionierung des Konus und Endformung des Konus statt.

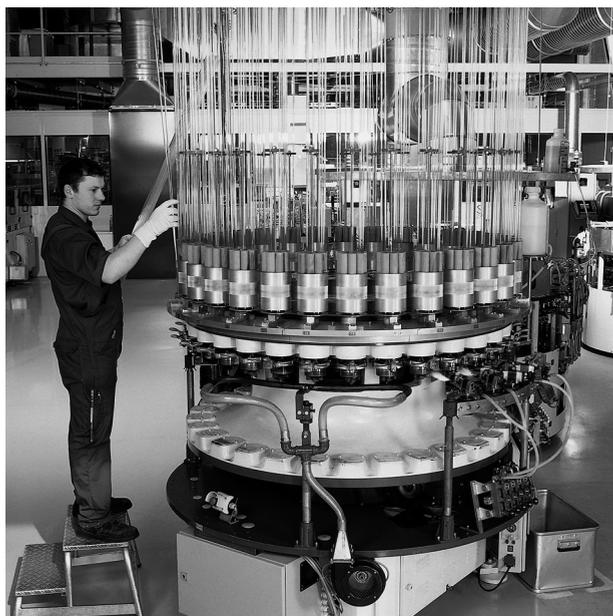


Abb. 7: Spritzenherstellung: Röhrenschneider.



Abb. 8: Spritzenherstellung: Verschmelzen der Röhrenden.

Die Formung der Spritzenkörper wird im Temperaturbereich zwischen ca. 800 und 1250 °C durchgeführt. Es werden nur an Stellen, wo es unbedingt erforderlich ist, Formwerkzeuge angesetzt, um den direkten Kontakt zwischen der heißen Glasoberfläche und den Werkzeugen so weit wie möglich zu minimieren.

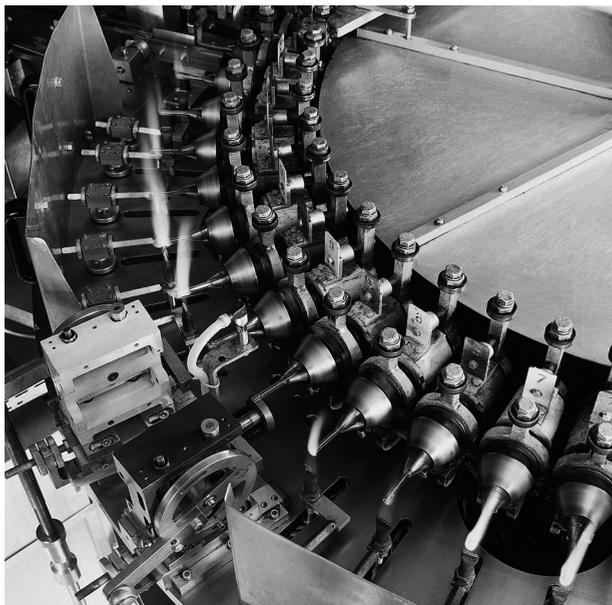


Abb. 9: Spritzenherstellung: Erste Formungsstation.



Abb. 10: Spritzenherstellung: Konusformung.

Für die Formung des Spritzenkanals im Konus wird gewöhnlich Wolfram (Abb. 10) verwendet (s. auch nachfolgenden Abschnitt).

An der zweiten Formungsstation wird die Fingerauflage der Spritzen nach dem gleichen Prinzip der Erhitzung und Formung hergestellt. An den Linien werden online 100 % Kamerakontrollen auf dimensionale und bestimmte kosmetische Defekte durchgeführt.

3.2 Typen von Spritzen

Die folgenden Spritzentypen können grundsätzlich gemäß der Formgebung und der Erscheinungsform unterschieden werden (Abb. 11). Nadelspritzen, Luerkonus-Spritzen und Luerlock-Spritzen stellen weit verbreitete Spritzentypen dar, wohingegen Readyject-Spritzen und Zweikammer-Spritzen weitaus seltener eingesetzt werden. Die Formung der entsprechenden Spritzenkörper (Konus und/oder Körper) (Abb. 12) unterscheidet sich geringfügig, abhängig vom Sprit-



Abb. 11: Spritzentypen.

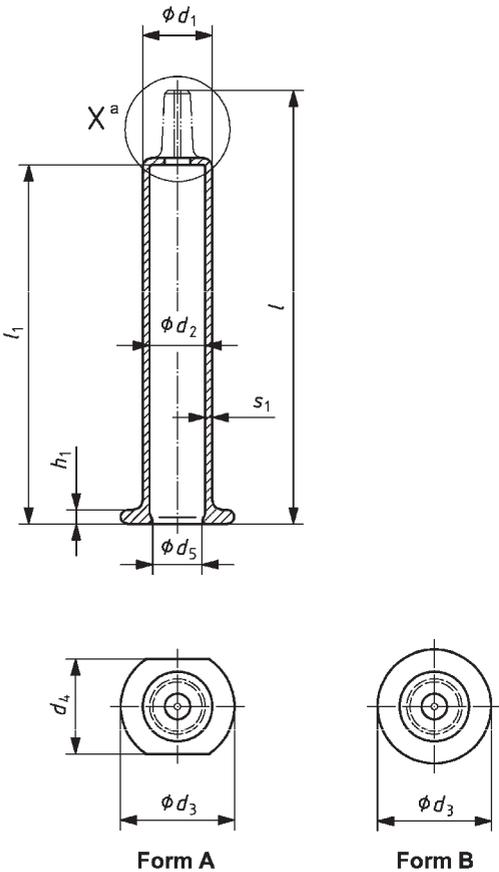


Abb. 12: Die Glaskörperformung ist abhängig vom Spritzentyp.

Abb. 13: Spritzenabmessungen gemäß DIN ISO Standard 11040-4:2007.

Maße in Millimetern
Dimensions in millimetres

Nenn- volumen/ Nominal volume ml	Glaszylinder/Glass barrel						Fingerauflage/Finger-flange							
	d_1		d_2		d_5	l_1		s_1	h_1		d_3		d_4	
	Nenn- maße nom.	Grenz- abmaße tol.	Nenn- maße nom.	Grenz- abmaße tol.	min.	Nenn- maße nom.	Grenz- abmaße tol.	\approx	Nenn- maße nom.	Grenz- abmaße tol.	Nenn- maße nom.	Grenz- abmaße nom.	Nenn- maße nom.	Grenz- abmaße tol.
0,5	6,85		4,65		4,40	47,6		1,1	1,8		13,4		10,5	
1 ^a	8,15		6,35	$\pm 0,1$	6,05	54		0,9	1,9		13,8	$\pm 0,4$	11	$\pm 0,4$
1 ^b	10,85		8,65		8,25	35,7		1,1	2,2		17,75		14,7	
2	10,85	$\pm 0,1$	8,65		8,25	49	$\pm 0,5$	1,1	2,2		17,75		14,7	
2,25	10,85		8,65		8,25	54,4		1,1	2,2		17,75	$\pm 0,75$	14,7	$\pm 0,5$
3	10,85		8,65	$\pm 0,2$	8,25	72,2		1,1	2,2		17,75		14,7	
5	14,45		11,85		11,45	66,7		1,3	2,4		23		19,5	
10	17,05		14,25		13,85	87,25	$\pm 0,75$	1,4	2,5		27	± 1	21,5	
20	22,05	$\pm 0,2$	19,05		18,40	96,8		1,5	3,1		32,25		25,9	$\pm 0,6$

a „Lange Ausführung“ genannt./Called long version.
b „Kurz-/Standardausführung“ genannt./Called short/standard version.

zentyp (z. B. Luerlock-Konus, Konus für Nadelspritzen). Die Abmessungen sind grundsätzlich für jeden Glasspritzenentyp im DIN ISO Standard 11040-4:2007 (Abb. 13) festgelegt. Weitergehende Vorgaben definieren Kunden oft zusätzlich mit eigenen Zeichnungen.

Neben Bulk-Spritzen setzt die Pharmaindustrie in stetig zunehmendem Maße Ready-to-Use-Spritzen ein. Diese werden als silikonisierte und sterile Spritzen genestet in versiegelten Kunststoffwannen mit einem oder zwei Umbeuteln ausgeliefert (Abb. 14). Ready-to-Use-Spritzen werden bei den Spritzenherstellern auf pharmazeutischen Prozesslinien im Reinraum gefertigt (Abb. 15). Im Rahmen des Fertigungsprozesses werden die einzelnen Glasspritzenkörper gewaschen und innsilikonisiert (Abb. 16), auf den Spritzenkonus wird eine Gummikappe (Tip Cap) oder ein Nadelschutzteil (Needle Shield) aufgesetzt (Abb. 17). Die fertig montierten Spritzen werden zu 100 Stück bzw. zu 160 Stück genestet, mit einer Tyvek-Schicht abgedeckt und in Kunststoffwannen gehängt. Die Kunststoffwannen werden anschließend mit Tyvek versiegelt und in einem oder zwei Außenbeuteln verpackt. Danach erfolgt die Ethylenoxid-Sterilisation bei einem entsprechenden Dienstleistungsunternehmen und der Versand an die Pharmakunden.



Abb. 14: Ready-to-Use-Spritzen, genestet, mit Wanne.



Abb. 15: RTF-Produktion: pharmazeutische Prozesslinien, Reinraumbedingungen.

3.3 Prüfung der Glasspritzenkörper

Die Qualitätskontrolle der Glasspritzenkörper wird gemäß unterschiedlichen Spezifikationen vorgenommen, z. B. nach Monographien der Arzneibücher, Normen oder der Fehlerbewertungsliste. Die durchgeführten Tests können grob in qualitative Untersuchungen (z. B. visuelle Kontrollen) und zeitaufwändigere, zerstörende quantitative/funktionale Untersuchungen (z. B. Gleitkraftmessungen, Bruchkraftmessungen, maßliche Kontrollen, Bestimmung der hydrolytischen



Abb. 16: RTF-Produktion: Waschung und Silikonisierung.

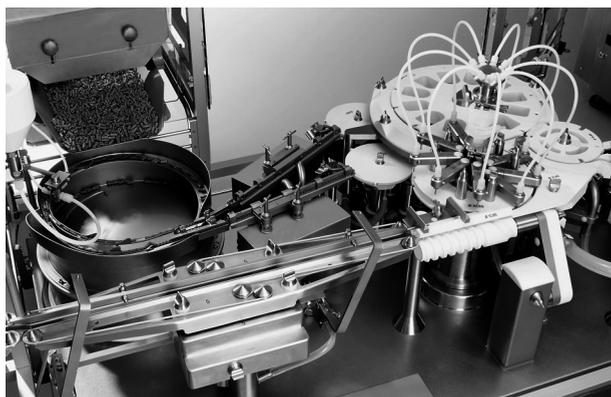


Abb. 17: RTF-Produktion: Tip-Cap/Nadelschutzteil-Aufsetzer.

Resistenz) unterteilt werden. Wichtige Standards für diese Untersuchungen und Messungen stellen die „Fehlerbewertungsliste für Behältnisse aus Röhrenglas“ [3], die Monographien zu „Behältnissen“ des Europäischen Arzneibuchs (EP 6.0), des Amerikanischen Arzneibuchs (USP 30), und des Japanischen Arzneibuchs (JP XIV) ([4], [5], [6]) sowie die internationalen Standards ISO 4802-1 und ISO 4802-2 ([7], [8]) dar.

Die internationalen Arzneibücher haben die in Abb. 18 aufgeführten Untersuchungen für Bulk- und Ready-to-Use-Spritzen festgelegt. Insgesamt wurden die durch Arzneibücher sowie internationale Normen und Standards vorgeschriebenen Untersuchungen in den letzten Jahren weitgehend angeglichen. Dennoch sind diese nicht vollkommen deckungsgleich, wie für den Glasgrießtest aus Abb. 19 ersichtlich ist.

Obwohl während der Spritzenkörperfertigung eine 100%-Kamerakontrolle online für sämtliche relevanten Dimensionen und einige kosmetische Fehler erfolgt, wird zusätzlich eine 100%-Sichtkontrolle durch trainiertes und erfahrenes Personal durchgeführt, da es eine Vielzahl möglicher einfacher und schwerwiegender kosmetischer Fehler gibt, die durch den Formungsprozess verursacht werden können.

4. Veredelungsverfahren für Glasspritzenkörper

4.1 Oberflächenvergütungen

Durch ihre chemischen Eigenschaften, insbesondere geringste Reaktionsneigung und exzellente Gas- und Feuchtebarriere, stellen pharmazeutische Glasqualitäten praktisch den Idealtyp des pharmazeutischen Packmittels für verschiedenste Anwendungen dar. Daher werden Glasbehälter in verschiedensten Größen und Ausführungen in hohem Maße als Packmittel für Parenteralia verwendet. Oberflächenvergütungen dieser Packmittel wurden schon in der Ver-

	EP 6.0	USP 30, inkl. Suppl.	JP XIV	Bemerkungen
Glasgrießtest	Hydrolytische Resistenz Limit: 1,0ml 0,02 M HCL/10g	Chemische Resistenz Limit: 1,0ml 0,02N H ₂ SO ₄ /10g	Lösl. Alkali-Test Limit: 0,3ml 0,01 M H ₂ SO ₄ /5g	Verschiedene Beschreibungen, Druckfehler in EP 6.0 (1,0ml/1g !)
Oberflächentest	Hydrolytische Resistenz Titration, Limit abhängig vom Füllvolumen	Chemische Resistenz Titration, Limit abhängig vom Füllvolumen	Nicht aufgeführt (nur für Typ-II-Glas)	Anwendbarkeit des Tests in der USP nicht eindeutig (Typ I/II, Behälter)
Arsen	0,1 ppm	0,1 ppm	Nicht aufgeführt	
Lichttransmission	Abhängig vom Volumen	Abhängig vom Volumen	Teilweise abhängig von der Wandstärke	
Verschiedenes			Lösl. Eisen-Test für Braunglasbehälter	

Abb. 18: Untersuchungen von Typ-I-Glasbehältern gemäß Arzneibuch.

Verzeichnis der Autoren (mit Anschriften)

Verzeichnis der Autoren

André Bösiger	Skan AG, Binningerstrasse 116 4123 Allschwil (Schweiz) e-mail: info@skan.ch
Hans-Christian Gath	groninger & co. gmbh Hofäckerstraße 9 74564 Crailsheim e-mail: h.gath@groninger.de
Dr. Stefan Kettelhoit	Gerresheimer Bünde GmbH Erich-Martens-Str. 26-32 32257 Bünde Fax +49 (0) 5223 164 316 e-mail: s.kettelhoit@gerresheimer.com
Roland Koch	WILCO AG Rigackerstrasse 11 5610 Wohlen (Schweiz) Fax +41 56 618 4344 e-mail: roland.koch@wilco.com
Dr. Markus Lankers	rap.ID Particle Systems GmbH Köenicker Str. 325 12555 Berlin (Germany) e-mail: markus.lankers@rap-id.com
Frank Lehmann	Skan AG, Binningerstrasse 116 4123 Allschwil (Schweiz) e-mail: frank.lehmann@skan.ch
Martin Lehmann	WILCO AG Rigackerstrasse 11 5610 Wohlen (Schweiz) Fax +41 56 618 4344 e-mail: martin.lehmann@wilco.com
Dr. Dr. Dominik Loitz	GP Grenzach Produktions GmbH Emil-Barell-Str. 7 79639 Grenzach-Wyhlen e-mail: dominik.loitz@bayerhealthcare.com

Eberhard Münch	Carpus Prozess Experten GmbH Im Nassauer Hof 3 65795 Hattersheim (Main) e-mail: muench@carpus.de
Dr. Wenzel Novak	groninger & co. GmbH Hofäckerstraße 9 74564 Crailsheim e-mail: w.novak@groninger.de
Matthias Poslovski	Optima Group Pharma GmbH Otto-Hahn-Str. 1 74523 Schwäbisch Hall e-mail: info@optima-pharma.com
Dr. Mike Schäfers	West Pharmaceutical Services Deutschland GmbH & Co. KG Stolberger Str. 21–41 52249 Eschweiler
Volker Sigwarth	Skan AG Binningerstrasse 116 4123 Allschwil (Schweiz) e-mail: Volker.Sigwarth@skan.ch
Alexandra Stärk	Novartis Pharma AG Schaffhauserstrasse, 4332 Stein (Schweiz) e-mail: alexandra.staerk@novartis.com