



# Vorfüllbare Spritzen

## Kritische Merkmale vorfüllbarer Spritzen zur ophthalmologischen Anwendung

Autorin:

**Dr. Tatiana Cheusova**

Pharmaceutical Support Manager

Gx Biological Solutions

Vorgefüllte Spritzen („prefilled syringes“, PFS) haben sich als Primärverpackungen und gleichzeitig als Medizinprodukte sehr gut bewährt. Sie ermöglichen die sichere Verabreichung von Arzneimitteln für ophthalmologische Anwendungen wie Kataraktoperationen und die Behandlung von pathologischem Blutgefäßwachstum im Augeninneren. Der Markt für antineovaskuläre Wirkstoffe für die Ophthalmologie ist mit den Jahren stetig gewachsen. Dadurch ist auch die Nachfrage nach PFS zunehmend gestiegen. Dieser Artikel gibt einen Überblick über die kritischen Merkmale für PFS für ophthalmologische Anwendungen und erörtert die Sicherheit und Funktionsweise von silikonfreien PFS die durchaus als Alternative für bereits auf dem Markt erhältliche silikonisierte PFS für ophthalmologische Injektionen in Frage kommen könnten.

## Arzneimittel für ophthalmologische Anwendungen

Vorfüllbare Spritzen / Entscheidende Merkmale für ophthalmologische Anwendungen  
Vorfüllbare Spritzen (PFS) haben sich als Primärverpackung und gleichzeitig als Medizinprodukt sehr gut bewährt. Sie ermöglichen eine sichere Verabreichung von Arzneimitteln für ophthalmologische Anwendungen wie die Kataraktchirurgie und die Behandlung von krankhaftem Blutgefäßwachstum im Augeninneren. Der Markt für anti-neovaskuläre Wirkstoffe für die Ophthalmologie ist über die Jahre stetig gewachsen, sodass PFS immer beliebter werden. Dieser Beitrag gibt einen Überblick über die kritischen Merkmale von PFS für ophthalmologische Anwendungen und erörtert die Sicherheit und Funktionalität von silikonfreien PFS, die durchaus als Alternative zu den bereits auf dem Markt befindlichen silikonisierten PFS für ophthalmologische Injektionen in Betracht gezogen werden können.

Neben zahlreichen Primärverpackungskomponenten stellt Gerresheimer vorfüllbare Spritzen her. Nach der Befüllung wird aus einer vorfüllbaren Spritze eine vorgefüllte Spritze.

Für ophthalmologische Anwendungen werden die Spritzen oft mit Arzneimitteln gefüllt, um verschiedene Augenkrankheiten zu behandeln. Es gibt zwei Haupttherapiegebiete: Kataraktoperationen, die im vorderen Augensegment durchgeführt werden, und die Behandlung von pathologischem Blutgefäßwachstum im Augeninneren. Bei Kataraktoperationen werden Viskoelastika (Tabelle 1) wie Hyaluronsäure mit einer Spritze in die Vorderkammer und die Linsensackes Auges injiziert. Einerseits stellt dies sicher, dass die Vorderkammer des Auges stabil bleibt, andererseits helfen die Substanzen, die Sichtbarkeit von ophthalmologischen Gewebe zu erhöhen (Abb. 1a). Die Injektion rekombinanter monoklonaler Antikörper (mAbs) – antivaskulärer-endothelialer-Wachstumsfaktor(Anti-VEGF)-Proteine (Tabelle 1) – ins Augeninnere beugt dem pathologischen Wachstum von Blutgefäßen vor. Diese relativ neue Therapieoption ermöglicht die operative Behandlung von Krankheiten wie feuchter Makuladegeneration, diabetischen Makulaödem und retinalen Venenverschlüssen (Abb. 1b).

## Tabelle 1

### Medikamente zur ophthalmologischen Anwendung.

	Pharmazeutischer Wirkstoff	Handelsname	Ophthalmische Indikation	Wirkprinzip
Vorderes Auge und Linseninjektion	Natriumhyaluronat	Healon [1]	Kataraktextraktion, Implantation von Interokularlinsen (IOL), Hornhauttransplantation, Glaukomfiltration und Operationen zum Wiederanlegen der Netzhaut	Stellt die Stabilität der vorderen Augenkammer sicher, verbessert die Sichtbarkeit des ophthalmischen Gewebes und schützt das Hornhautendothel und weiteres angrenzendes Gewebe während der Operation
	Natriumchondroitinsulfat und Natriumhyaluronat	Viscoat [2]	Kataraktextraktion, IOL-Implantation	
	Natriumhyaluronat	Provisc [3]	Kataraktextraktion, IOL-Implantation	
Glaskörperinjektion	Ranibizumab	Lucentis [4]	Neovaskuläre (feuchte) altersbedingte Makuladegeneration (wAMD), Makulaödem nach retinalem Venenverschluss (RVV), diabetisches Makulaödem (DME), diabetische Retinopathie (DR) Myope choroidale Neovaskularisation (mCNV)	Anti-VEGF-Wirkstoffe. Vorbeugung des pathologischen Gefäßwachstums durch Inhibition der Aktivierung verwandter VEGF-Rezeptoren.
	Aflibercept	Eylea [5]	wAMD, RVO, DME, DR	
	Brolucizumab	Beovu [6]	RVO, DME	
	Pegaptanib	Macugen [7]	wAMD	

### Katarakt-Chirurgie

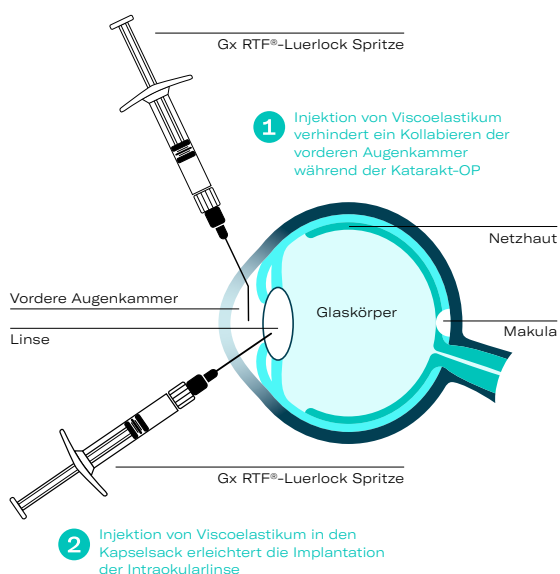


Abb. 1a

Injektion in die Vorderkammer des Auges.

### Injektion in den Glaskörper

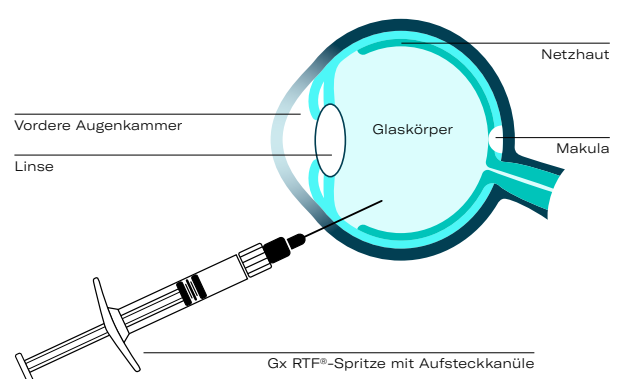


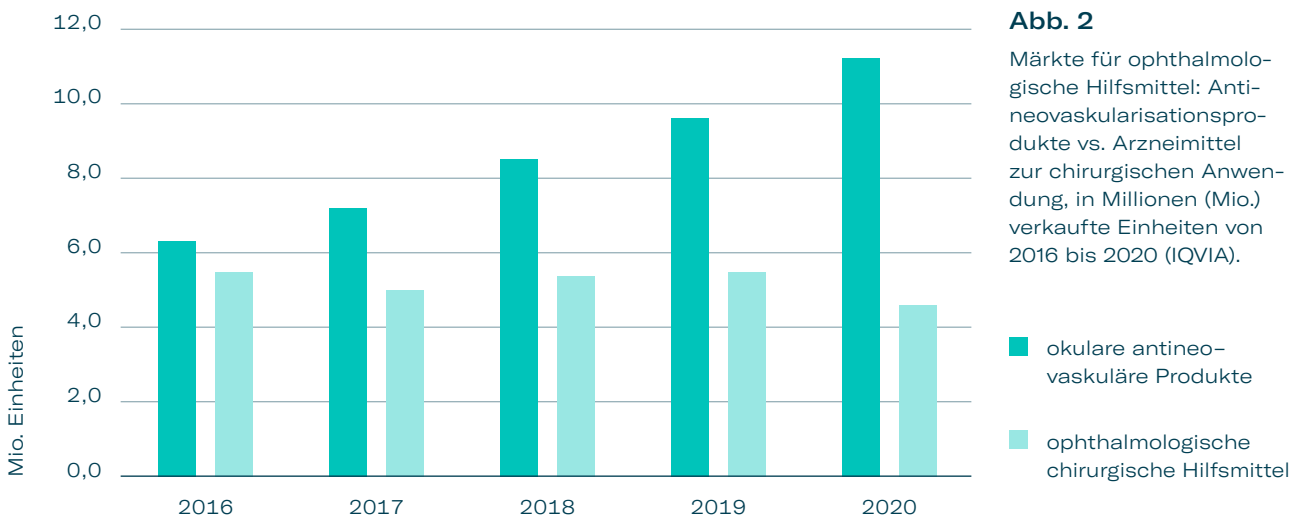
Abb. 1b

Injektion in den Glaskörper

# Der Markt für ophthalmologische Arzneimittel

In den letzten Jahren ist der Markt für Anti-neovaskularisationswirkstoffe für ophthalmologische Anwendungen stetig gewachsen, wohingegen der Markt für chirurgische Hilfsmittel stagniert hat oder sogar geschrumpft ist. Dies spiegelt gut die alternde Bevölkerung, die wachsende Zahl an Indikationen für eine Anti-VEGF-Therapie und die wiederholte

Anwendung der Produkte (Abb. 2) wider. Obwohl die Entwicklung von Anti-VEGF-Produkten fortschreiten und deren therapeutische Wirkung dabei verlängert werden wird, um die Zahl der intravitrealen Injektionen zu reduzieren, wird ihr Wachstumstrend voraussichtlich anhalten.



## Vorteile von vorgefüllten Spritzen gegenüber Neuverpackungssystemen

Es gibt verschiedene Szenarien für die Vorbereitung von Anti-VEGF-Arzneimitteln zur intravitrealen Injektion:

- Das Arzneimittel kann in einem Fläschchen gelagert werden und danach zur Injektion in eine Spritze übertragen werden durch
  - den Arzt
  - oder 503A-Apotheken, die Medikamente in Einklang mit patientenspezifischen Verschreibungen ausschließlich zur Anwendung zu Hause vorbereiten, oder 503B-Outsourcing-Einrichtungen, die

große Chargen mit oder ohne Verschreibung herstellen, die ausschließlich an Einrichtungen des Gesundheitswesens zur dortigen Verwendung („for office use“) verkauft werden dürfen.<sup>1)</sup> Beide Apothekenarten verpacken das Arzneimittel in einer Polypropylen- oder Polycarbonat-Transfer-Spritze neu, die silikonisiert oder mit Ölsäureamid geschmiert ist.

- Alternativ kann das Anti-VEGF-Arzneimittel in einer PFS gelagert werden, die direkt für die ophthalmologische Injektion verwendet

wird. Dies kann eine Glasspritze mit „Baked-On“-Silikon (BOS) sein. Neu entwickelte silikonfreie Glas- oder Cyclo-Olefin-Polymer(COP)-Spritzen müssen für ophthalmologische Anwendungen weitergehend getestet werden.

Die Verwendung einer PFS hat gegenüber Kombinationen aus Fläschchen und Spritzen den Vorteil, dass dadurch einige Vorbereitungsschritte wegfallen und Dosierungsfehler minimiert werden, da eine PFS das Arzneimittel bereits im benötigten Injektionsvolumen mit der richtigen Konzentration enthält (Abb. 3).

Dieser Vorteil macht sich auch im steigenden Absatz von in PFS abgefüllten Anti-VEGF-Produkten in den letzten vier Jahren bemerkbar (Gegenüberstellung mit dem Absatz von in Fläschchen verpackten Produkten in Abb. 4).

Davon abgesehen haben S. M. Dounce et al. [8] gezeigt, dass vorgefüllte Glasspritzen mit BOS und silikonfreie COP-Spritzen eine geringere Partikelkonzentration aufweisen als Spritzen, die üblicherweise für die Neuverpackung genutzt werden.

## Vorbereitung für die ophthalmologische Injektion

### Bei Verwendung eines Fläschchens und einer PP-Spritze

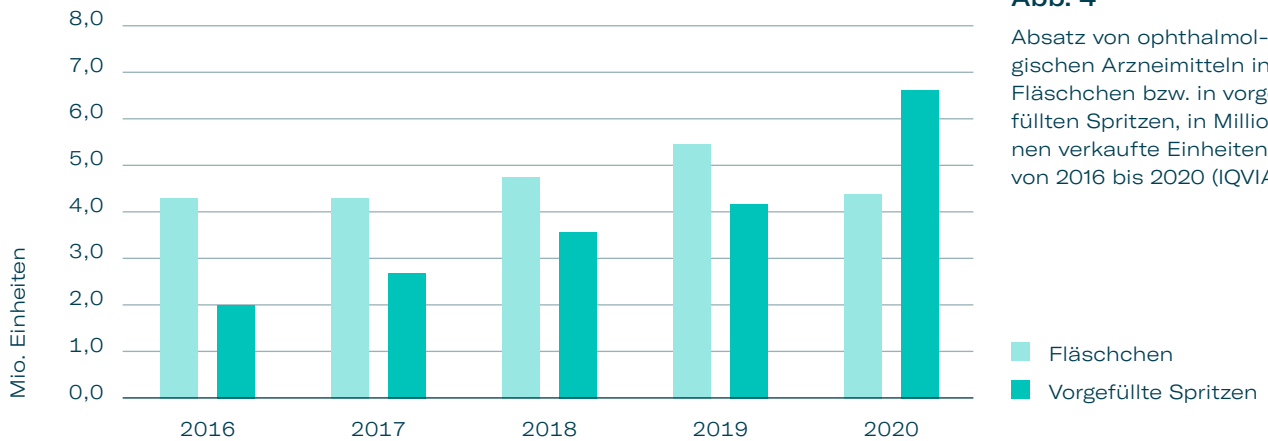
- 1 Vorbereitung: sterile Filternadel (19 Gauge x 1 bis 1/2 Zoll), sterile Luerlock-Spritze (mit entsprechender Markierung), sterile Injektionsnadel (30 bis 31 Gauge x 1/2 Zoll)
- 2 Den äußeren Abschnitt des Gummistopfens des Fläschchens desinfizieren
- 3 Eine Filternadel mit einem aseptischen Verfahren auf eine Luerlock-Spritze für ophthalmologische Injektionen setzen
- 4 Die Filternadel in die Mitte des Fläschchenstopfens drücken, bis die Nadel die Unterkante des Fläschchens berührt
- 5 Die gesamte Flüssigkeit aus dem Fläschchen entnehmen und dabei das Fläschchen in einer aufrechten, zur einfacheren vollständigen Entnahme leicht geneigten Position halten
- 6 Den Stopfen so weit zurückziehen, dass die Filternadel vollständig entleert werden kann
- 7 Die Filternadel abnehmen und entsorgen
- 8
  - Eine sterile Injektionsnadel fest auf der Spritze befestigen, indem sie auf dem Luerlock festgeschraubt wird
  - Die Nadelkappe vorsichtig entfernen, indem sie gerade abgezogen wird
- 9 Die Spritze mit der Nadel nach oben halten. Wenn Blasen vorhanden sind, die Spritze leicht mit dem Finger antippen, bis die Blasen nach oben steigen
- 10 Die Stempelstange vorsichtig drücken, bis die Stempelspitze auf einer Höhe mit der Dosierungsmarkierung der Spritze ist

### Bei Verwendung einer PFS

- 1 Die Spritze mit einem aseptischen Verfahren aus dem Verpackungs-Tray entnehmen
- 2 Die Spritzenkappe entfernen
- 3 Eine sterile Injektionsnadel (30–31 G x 1/2 Zoll) fest auf der Spritze befestigen, indem sie auf dem Luerlock festgeschraubt wird.
- 4 Die Nadelkappe vorsichtig entfernen.
- 5 Wenn Blasen vorhanden sind, die Spritze leicht mit dem Finger antippen, bis die Blasen nach oben steigen
- 6 Die Stempelstange vorsichtig drücken, bis sich der Rand unter der Kuppel des Gummistopfens auf einer Höhe mit einer Dosierungsmarkierung befindet

### Abb. 3

Die für die Vorbereitung einer ophthalmologischen Injektion notwendigen Schritte bei Verwendung einer Kombination aus Fläschchen und Spritze gegenüber der Verwendung einer vorgefüllten Spritze. Dieser Vorteil macht sich auch im steigenden Absatz von in vorgefüllten Spritzen abgefüllten Anti-VEGF-Produkten in den letzten vier Jahren bemerkbar (Gegenüberstellung mit dem Absatz von in Fläschchen verpackten Produkten in Abb. 5).



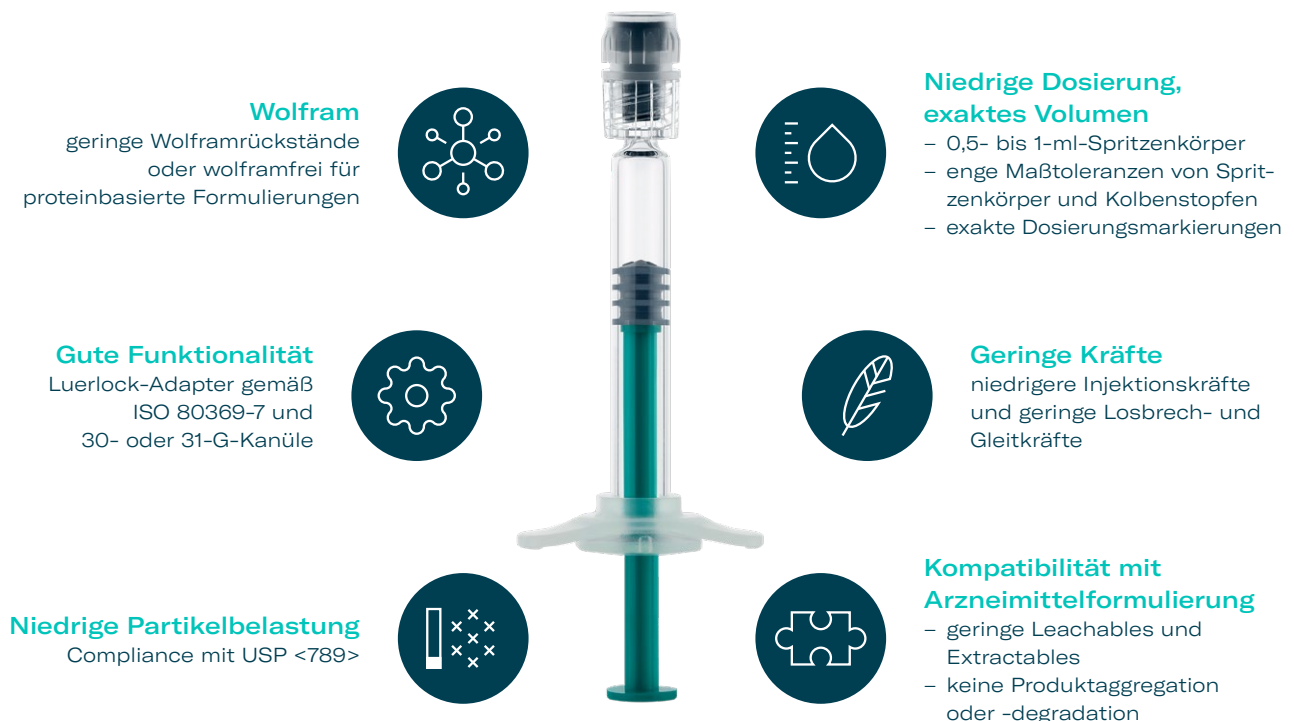
**Abb. 4**

Absatz von ophthalmologischen Arzneimitteln in Fläschchen bzw. in vorgefüllten Spritzen, in Millionen verkaufte Einheiten von 2016 bis 2020 (IQVIA).

## Kritische Merkmale ophthalmologischer Spritzen

Spritzen, die für ophthalmologische Injektionen genutzt werden, müssen die folgenden Anforderungen erfüllen: Sie müssen die niedrigen Arzneimittelvolumina präzise und reproduzierbar verabreichen können, eine

gute Funktionalität und eine niedrige Partikelbelastung aufweisen sowie mit der beabsichtigten Arzneimittelformulierung kompatibel sein (Abb. 5). Im Folgenden werden all diese Eigenschaften genauer beschrieben.



**Abb. 5**

Kritische Merkmale ophthalmologischer Spritzen.



# Niedrige Dosierung, exaktes Volumen

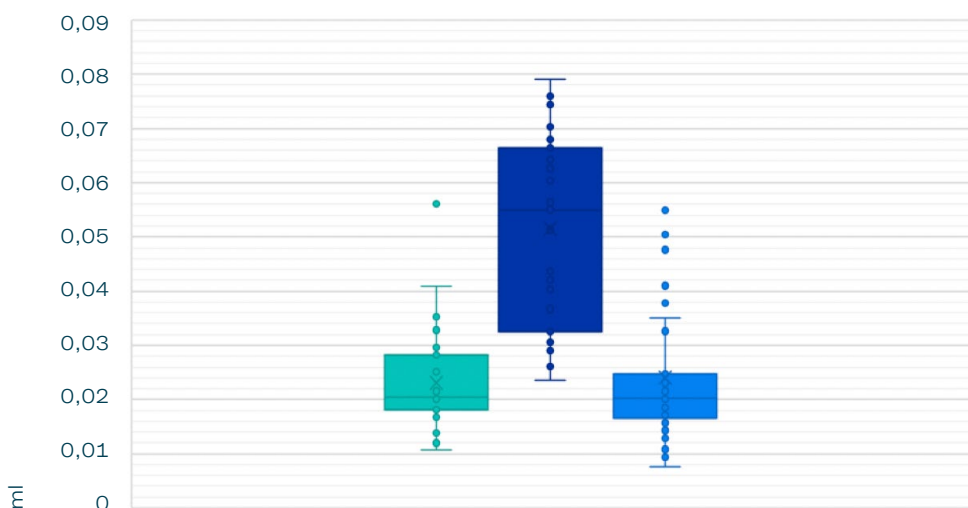
Während einer laufenden ophthalmologischen Behandlung müssen exakte Volumina wiederholt verabreicht werden. Dies ist für die Wirksamkeit eines verabreichten Arzneimittels und für die Sicherheit der Patienten von entscheidender Bedeutung. Viele Arzneimittel für ophthalmologische Anwendungen weisen eine hohe Viskosität auf und werden in geringen Volumina injiziert, in den meisten Fällen zwischen 50 und 100 µl. Für die korrekte Verabreichung dieser Volumina eignen sich vorgefüllte 0,5- und 1ml-Spritzen mit einem kleinen Innendurchmesser am besten, der eine gute Injizierbarkeit, enge Maßtoleranzen und eine sehr präzise Graduierung zur Abmessung der verabreichten Dosis ermöglicht.

Maßtoleranzen und eine genaue Bedruckung der Dosierungsmarkierungen oder Graduierung werden normalerweise beim Herstellungsprozess kontrolliert. Bei Gerresheimer werden die Abmessungen und die Genauigkeit der Bedruckung (Abstand von der Spritzenspitze bis zur Dosierungsmarkierung) von einem proprietären Kamerasystem geprüft, um eine 100%ige Kontrolle sicherzustellen. Die Toleranzen für den Innendurchmesser von vorgefüllten Glasspritzen können auf  $\pm 0,05$  mm oder  $\pm 0,1$  mm festgelegt werden. Der beste automatisierte Druckprozess liefert normalerweise eine Toleranz der Dosierungsmarkierungsposition von  $\pm 0,25$  mm. Üblicherweise führt die

Schulterform zu einer zusätzlichen Abweichung von  $\pm 0,5$  mm. Unter Berücksichtigung aller Parameter ergibt dies im schlechtesten Fall eine Abweichung beim ausgestoßenen Volumen von  $\pm 22,4$  µl [9]. Grundsätzlich ist diese Variabilität bei vorgefüllten 0,5ml-Spritzen geringer. Bei COP-Spritzen fällt sie sogar noch niedriger aus. Diese haben aufgrund der Besonderheiten ihres auf Spritzguss basierenden Herstellungsprozesses bei den Abmessungsparametern deutlich engere Toleranzen.

Dabei gilt es zu beachten, dass das Kolbenstopfendesign sowie das Augenmaß und die manuelle Handhabung mit dem Daumen zusätzliche Variabilitätsfaktoren bei der Dosiergenauigkeit für intraokulare Injektionen darstellen. Deswegen kann die Verwendung eines Dosiergeräts, zum Beispiel Congruence MDS, empfohlen werden [10].

Biotechnologische Arzneimittel, die für die Anti-VEGF-Therapie verwendet werden, sind im Allgemeinen sehr teuer, sodass dem Restvolumen in der PFS, das das Speichervolumen von Kanüle, Konus und Schulter umfasst, eine noch größere Bedeutung zukommt und dieses optimiert werden muss, um eine unerwünschte Verschwendung des Arzneimittels zu vermeiden. Es wird außerdem die Verwendung von speziellen Kanülen mit geringem Totvolumen (LDV) empfohlen (Abb. 6).



**Abb. 6**

Vergleich von Restvolumina für 1-ml-long-TELCO-Glasspritzen mit oder ohne 30-G-Regular-Kanüle bzw. 30-G-Kanüle mit geringem Totvolumen (LDV).

- 1 ml long TWILC ohne Kanüle
- 1 ml long TELCO 30 G
- 1 ml long TELCO 30-G-LDV-Kanüle

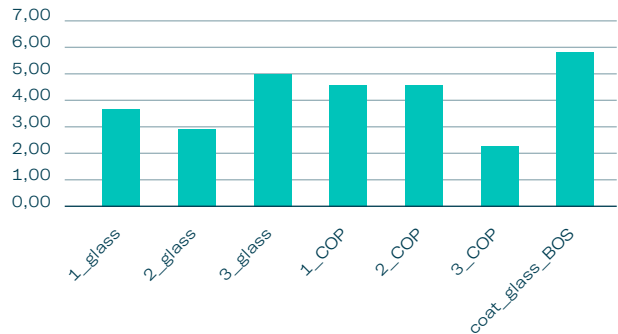
# Niedrige Partikelbelastung – Compliance mit USP <789>

Silikonöl ist für den menschlichen Körper ungefährlich. Intravitreale Injektionen für die Behandlung von neovaskulären Erkrankungen der Retina werden jedoch wiederholt durchgeführt; außerdem ist der Glaskörper ein kleiner, enger Raum. Dadurch erhöht sich das Risiko von Komplikationen bei der Therapie – wie etwa Schwebeteilchen, Endophthalmitis und hoher Augeninnendruck [11,14]. Darüber hinaus können außer Silikon auch andere Partikel, die sich vom Spritzenkörper lösen, Gummi oder sekundäre Partikel, die sich aus dem Zusammenwirken der inneren Spritzenoberfläche mit einem Arzneimittel, Silikon oder anderen Partikeln ergeben –, diese Sicherheitsrisiken erhöhen.

Deswegen müssen PFS für ophthalmologische Anwendungen USP <789> entsprechen. Dort sind die partikelbezogenen Anforderungen an ophthalmologische Produkte festgelegt. Dabei muss jedoch beachtet werden, dass USP <789> Partikelbelastungen für Produkte aus einer Kombination von Arzneimittel und Gerät spezifiziert. Aus diesem Grund muss die Partikelbelastung für die Spritze allein niedriger angesetzt werden.

In der Studie von Dounce S. M. et al. aus dem Jahr 2021 wurde gezeigt, dass sowohl Glasspritzen mit Baked-on-Silikon als auch silikonfreie COP-Spritzen im Vergleich zu Transfer-Insulinspritzen aus Kunststoff und Spritze Ölsäureamid als Gleitmittel signifikant niedrigere Partikelkonzentrationen aufweisen [8]. Die letzten Spritzen weisen Partikelkonzentrationen (von 1 bis 100 µm Größe) auf, die die Anforderungen von USP <789> deutlich übertreffen.

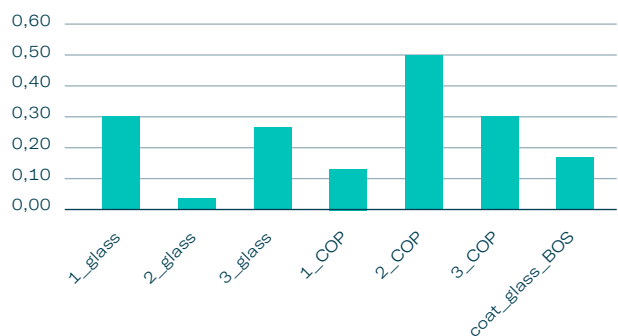
Nicht sichtbare Partikel ≥ 10 µm



**Abb. 7**

Anzahl nicht sichtbarer Partikel ≥10 µm/1 ml. Anforderungen von USP <789> an Kombinationsprodukte aus Arzneimittel und Gerät: max. 50 Partikeln/1 ml.

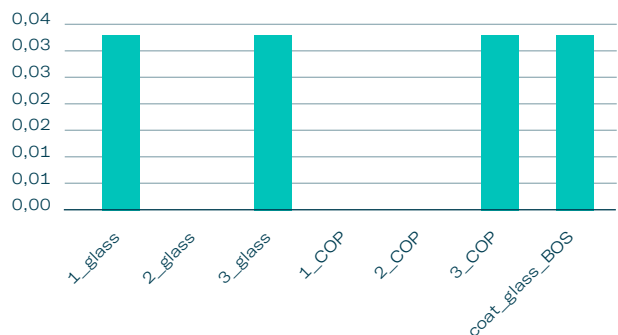
Nicht sichtbare Partikel ≥ 25 µm



**Abb. 8**

Anzahl nicht sichtbarer Partikel ≥25 µm/1 ml. Anforderungen von USP <789> an Kombinationsprodukte aus Arzneimittel und Gerät: max. 5 Partikeln/ml.

Nicht sichtbare Partikel ≥ 50 µm



**Abb. 9**

Anzahl nicht sichtbarer Partikel ≥50 µm/1 ml. Anforderungen von USP <789> an Kombinationsprodukte aus Arzneimittel und Gerät: max. 2 Partikeln/ml.





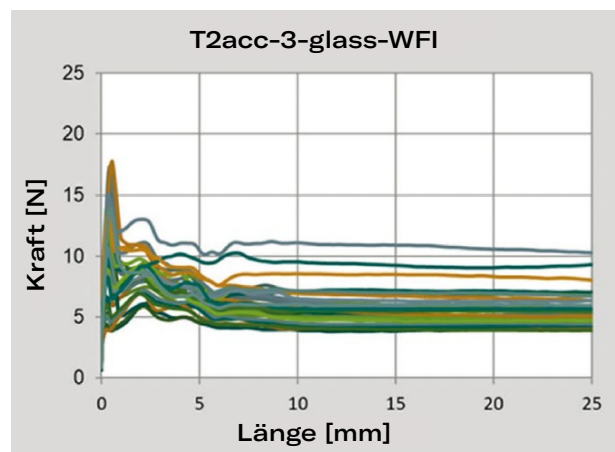
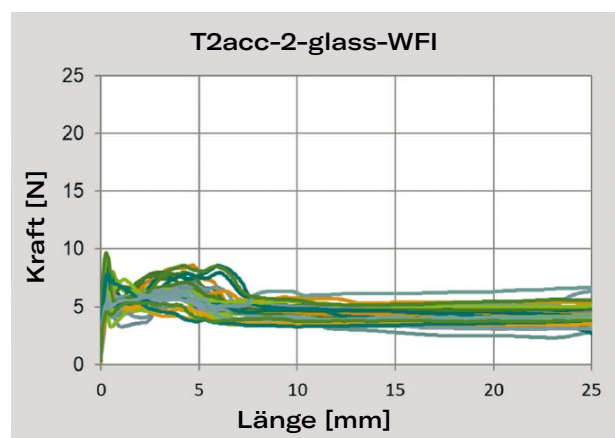
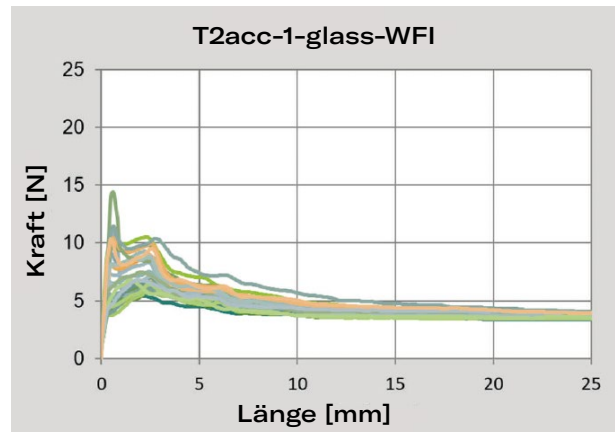
Gleitkräfte (BGLF) sicher, andererseits kann Silikon hinsichtlich seiner Interaktion mit einer Formulierung und möglicher Nebenwirkungen problematisch sein.

Zur Überprüfung der Funktionalität der oben beschriebenen vorgefüllten silikonfreien Glas- und COP-Spritzen wurden ihre BGLF-Profile zu bestimmten Zeitpunkten bestimmt: T0 – 3 Tage nach dem Verschließen; T1 – 3 Monate Echtzeitalterung; T1acc – 3 Monate beschleunigte Alterung bei 40 °C/75 % r.F. (= 1 Jahr), T2 – 6 Monate Echtzeitalterung; T2acc – 6 Monate beschleunigte Alterung bei 40 °C/75 % r.F. (= 3 Jahre).

Sowohl Glas- als auch silikonfreie COP-Spritzen wiesen nach drei Monaten beschleunigter Alterung BGLF von weniger als 20 N auf (Abb. 10, es sind nur Daten für Glasspritzen abgebildet). Die Werte und die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse fielen für Kolbenstopfen 1 besser aus. Für Kolbenstopfen 2 sind die Ergebnisse für COP-Spritzenkörper nicht vielversprechend, weil die Gleitkräfte über die Länge des Spritzenkörpers größer wurden. Dies könnte bedeuten, dass die Kolben nicht gut in die COP-Spritzenkörper passen (Daten nicht abgebildet).

Für alle drei Stopfen ließen sich die Schwankungen bei den Werten, die in den ersten 5 mm der Spritzenkörper beobachtet wurden, durch den Übergang von trockener zu nasser Oberfläche in dieser Phase erklären. Die befeuchtete Oberfläche erleichtert das Gleiten des Kolbenstopfens und stellt gute Gleitkräfte sicher. Eine Anpassung des Verschlussprozesses könnte zusätzlich zu einer Verbesserung der Losbrechwerte beitragen.

Ein Alterungseffekt oder gar ein positiver Alterungseffekt auf die Gleitkräfte wurde bei keinen Spritzen und Stopfenmodifikationen beobachtet (Daten nicht abgebildet).



**Abb. 10**

Profil der Losbrech- und Gleitkräfte (BGLF) für silikonfreie Glasspritzen mit Stopfen 1, 2, 3 nach 6 Monaten beschleunigter Lagerung bei 40 °C/75 % r.F. (= 3 Jahre Echtzeitlagerung)

Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass silikonfreie Spritzen nach zusätzlichen Systemanpassungen (wie die Wahl richtiger Kolbenstopfen und eine Verbesserung des Verschlussprozesses) in der Ophthalmologie eine gangbare Alternative zu BOS-Spritzen darstellen können. Sowohl bei der Glas- als auch der COP-Variante

kann die Funktionalität sicherlich als akzeptabel und die Partikelbelastung selbst nach langer Lagerung als sehr niedrig eingestuft werden. Es steht jedoch außer Frage, dass diese Systeme mit einem finalen Produkt sorgfältig getestet werden müssen.

## Reduzierte Metallrückstände oder wolframfrei

Für die meisten Glasspritzen kommt bei der Formung des Spritzenkörpers ein Wolframdorn zur Fertigung der Spritzenbohrung zum Einsatz. Wolfram als Spurenelement ist bei PFS hauptsächlich in Verbindung mit Proteinformulierungen ein zu beachtender Faktor. Es wurde gezeigt, dass eine wolframvermittelte Entfaltung und Aggregation des Proteins eine Ursache für erhöhte Immunogenität ist, obwohl diese mit höherer Wahrscheinlichkeit bei subkutaner Verabreichung des Proteins auftritt [19]. In der Ophthalmologie weit verbreitete Anti-VEGF-Produkte sind monoklonale Antikörper, die an sich Proteine sind. Daher muss die Wolframproblematik für PFS, die für die Lagerung und Verabreichung von Anti-VEGF-Produkten verwendet werden, genau untersucht werden.

Aus verschiedenen regulatorischen Dokumenten und methodologischen Empfehlungen ergeben sich die folgenden Anforderungen an diese PFS:

- Verwendung von Spritzen mit geringen Wolframrückständen oder idealerweise von metallfreien Spritzen für proteinbasierte Formulierungen
- Zusätzliche Untersuchung der Sensitivität der Proteinformulierung gegenüber Wolfram, wenn wolframhaltige Spritzen verwendet werden.

Wolfram kann auf unterschiedliche Art und Weise reduziert oder eliminiert werden. Es wurde nachgewiesen, dass zusätzliche Reinigungsschritte nach der standardmäßigen Formung des Spritzenkörpers den Gehalt an Wolframrückständen signifikant senken. Alternativ sollte in Erwägung gezogen werden, einen Dorn aus einem anderen Material, beispielsweise Keramik, oder COP-Spritzen zu verwenden, die durch Spritzguss ohne Wolframdorn gefertigt werden.





## Zusammenfassung

PFS haben ihre Vorteile für ophthalmologische Anwendungen gegenüber dem Ansatz mit Fläschchen und Transfer-Spritze unter Beweis gestellt, insbesondere für die laufende Behandlung von pathologischem Blutgefäßwachstum im Augeninneren. Die Besonderheiten des Verfahrens zur intraokularen Verabreichung und die Beschaffenheit der Arzneimittel, die bei der Behandlung von Makulaerkrankungen zum Einsatz kommen, passen zu den kritischen Eigenschaften von PFS, die für ophthalmische Anwendungen empfohlen werden: Dosiergenauigkeit, gute Funktionalität, geringe Partikelbelastung sowie Arzneimittelkompatibilität. Silikonfreie oder BOS-Glas-Luerlock-Spritzen mit wenig Wolfram oder ohne Wolfram können in diesem Fall als gute Plattform für ophthalmologische Arzneimittel dienen.

Die Erstveröffentlichung des Beitrages erfolgte in der Pharm. Ind. 85, Nr. 4, 394–401 (2023)

© ECV · Editio Cantor Verlag, Aulendorf (Germany)



## Literaturverzeichnis

- [1] FDA-Packungsbeilage HEALON® EndoCoat Ophthalmic Viscosurgical Device (sodium hyaluronate). [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf11/P110007c.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf11/P110007c.pdf)
- [2] Viscoat®-Produktinformation Alcon. [http://embed.widencdn.net/pdf/plus/alcon/qzvazbpred/DuoVisc\\_us\\_en.pdf?u=4rq9d](http://embed.widencdn.net/pdf/plus/alcon/qzvazbpred/DuoVisc_us_en.pdf?u=4rq9d)
- [3] Provisc®-Produktinformation Alcon. [http://embed.widencdn.net/pdf/plus/alcon/keiiz4cu63/Provisc\\_us\\_en.pdf?u=4rq9d](http://embed.widencdn.net/pdf/plus/alcon/keiiz4cu63/Provisc_us_en.pdf?u=4rq9d)
- [4] FDA Packungsbeilage LUCENTIS® (ranibizumab injection). [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/125156s111lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125156s111lbl.pdf)
- [5] FDA Packungsbeilage EYLEA® (aflibercept). [https://www.regeneron.com/sites/default/files/EYLEA\\_FPI.pdf](https://www.regeneron.com/sites/default/files/EYLEA_FPI.pdf)
- [6] FDA Packungsbeilage BEOVU® (brolucizumabdbll). [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/761125s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761125s000lbl.pdf)
- [7] FDA Packungsbeilage MACUGEN® (pegaptanib sodium injection). [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/021756s018lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021756s018lbl.pdf)
- [8] Dounce S. M. et al.: „Particulate matter from syringes used for intravitreal injections“. *Retina*, 2021, Apr 41(4), S. 59–68
- [9] Zeiss, B. und Shetty, G. T.: „Microlitre dosing with prefillable syringes – when does a device make sense?“ *On Drug Delivery*, 2019, S. 28–31
- [10] Shetty, G. T. und Whelton, R.: „Ophthalmic injection of viscous formulations – why unique needs require a novel delivery approach“. *Ophthalmic Drug Delivery*, 2022, Mar 15 (130), S. 54–58
- [11] Ricci, F. et al.: „A cluster of presumed, noninfectious endophthalmitis after intravitreal injection of bevacizumab: long term follow-up“. *Digit J Ophthalmol*, 2016, Vol. 22, S. 41–45
- [12] Hoguet, A. et al.: „The effect of anti-vascular endothelial growth factor Agents on intraocular pressure and glaucoma“. *Ophthalmology*, 2019, Vol. 126, S. 753
- [13] Bakri, S. J. und Ekdawi, N. S.: „Intravitreal silicone oil droplets after intravitreal drug injections“. *Retina*, 2008, Vol. 28, S. 996
- [14] Sassalos, T. M. und Paulus, Y. M.: „Prefilled syringes for intravitreal drug delivery“. *Clin Ophthalmol*, 2019, Vol. 13, S. 701
- [15] Gerresheimer: Interner Entwicklungsbericht „Feasibility study silicone free syringe barrels“ (2021)
- [16] Storey, P. P. et al.: „The impact of prefilled syringes on endophthalmitis following intravitreal injection of ranibizumab“. *Am J Ophthalmol*, 2018, Vol. 199, S. 100
- [17] Chaturvedi, R. et al.: „Real-world trends in intravitreal injection practices among American retina specialists“. *Ophthalmol Retina*, 2019, Vol. 3 (8), S. 656–62
- [18] Krayukhina, E. et al., *J Pharm Sci*, 2020, Vol. 109(1), S. 515–23
- [19] Seidl et al.: „Tungsten-induced denaturation and aggregation of epoetin alfa during primary packaging as a cause of immunogenicity“ *Pharm Res*, 2012, Vol. 29(6), S. 1454–1467

Alle Internetseiten wurden zuletzt am 23.02.2023 aufgerufen.

## Weiterführende Literatur

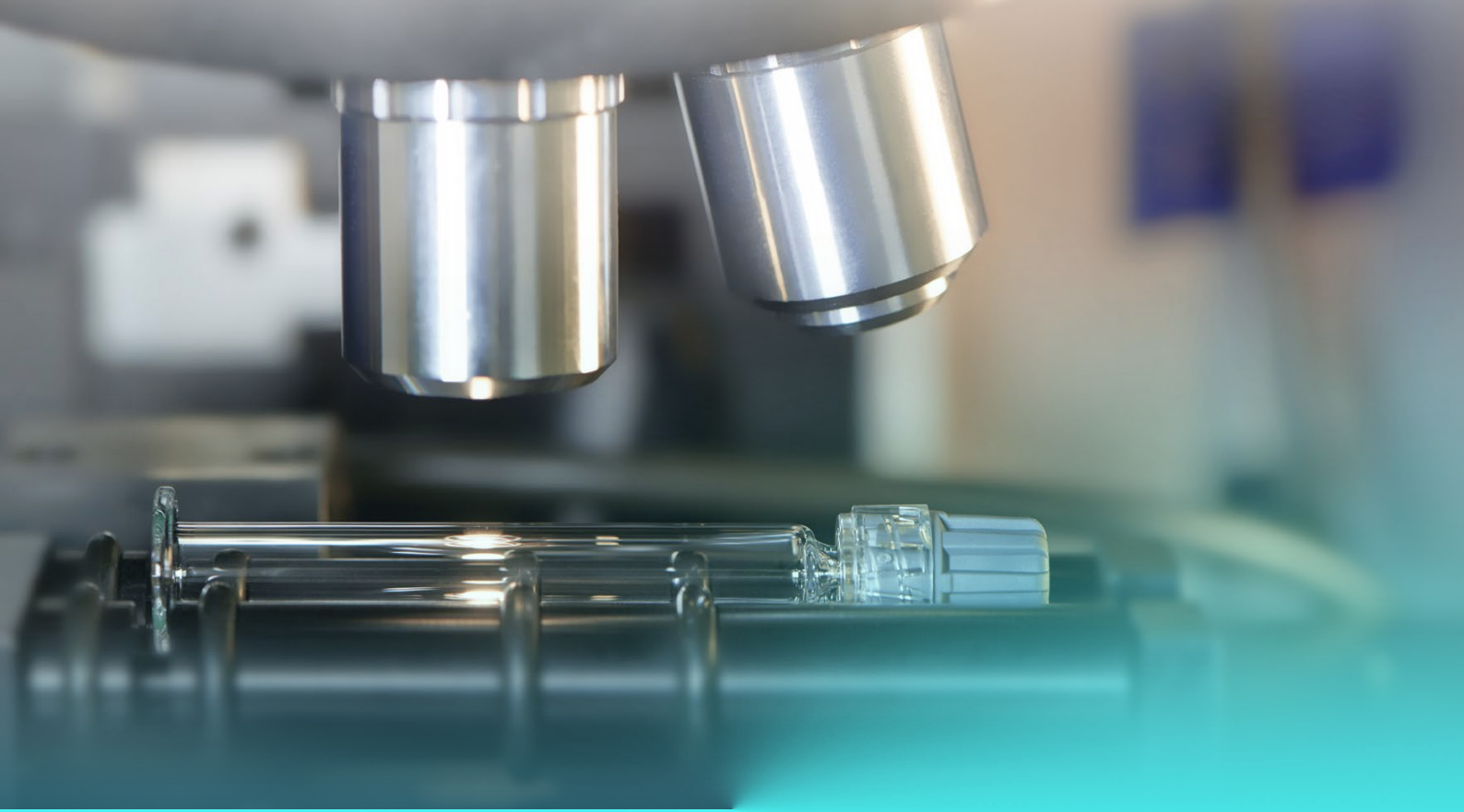
Funke, S. et al.: „Optimization of the bake-on siliconization of cartridges. Part II: Investigations into burn-in time and temperature“. *EJPB*, 2016, Vol. 105, S. 209–222

Mundry, T.: „Chemical process during baked on siliconization“. Dissertation: Einbrennsilikonisierung bei pharmazeutischen Glaspackmitteln, 1999

FDA Guidance for Industry – Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products, 2014: E&L analyses including tungsten references

PDA Technical Report No. 73 – Prefilled Syringe User Requirements for Biotechnology Applications, 2015: spiking studies

ISO DIS 3749 Glass syringes – Determination of extractable Tungsten: determination of soluble tungsten residues



## Kontakt

### **Bernd Zeiss**

Head of Global Pharmaceutical Support  
Business Development

T +49 5223 164 309

M +49 151 121 193 12

F +49 5223 164 410

[bernd.zeiss@gerresheimer.com](mailto:bernd.zeiss@gerresheimer.com)

### **Medical Systems**

Gerresheimer Bünde GmbH

Erich-Martens-Str. 26-32

32257 Bünde

[www.gerresheimer.com](http://www.gerresheimer.com)