

# Herstellung endsterilisierter Zubereitungen

## Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

Ralph Heimke-Brinck, 2024



DAV

Deutscher  
Apotheker Verlag

# Herstellung endsterilisierte Zubereitungen

## Agenda

- Kurzpräsentation: Herstellung in Erlangen
- Welchen Stellenwert hat die Herstellung für endsterilisierte Zubereitungen?
- Welche Produkte werden hergestellt?
- Gesetzliche Grundlagen und Leitlinien
  - Ph.Eur./DAB
  - ApoBetrO
  - Leitfaden/Leitlinien ADKA,BAK, EU-GMP
- Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen
- Equipment
- Dokumentation

# Herstellung endsterilisierte Zubereitungen

## Agenda

- Kurzpräsentation: Herstellung in Erlangen



# Herstellung endsterilisierte Zubereitungen

## Ist Zustand

### Stand der Herstellungsmöglichkeiten endsterilisierter Zubereitungen in deutschen Krankenhausapotheken:

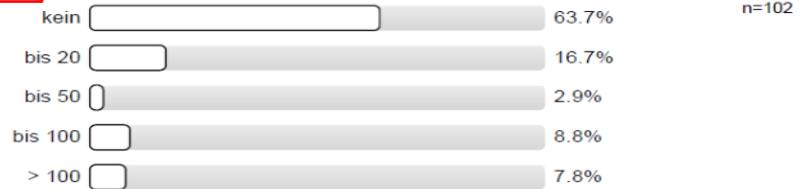
- Umfrage ADKA Ausschuss für Herstellung und Analytik (Oktober 2021 (350/111)):
  - vorläufiges nicht repräsentatives (33%) Ergebnis

# Herstellung endsterilisierte Zubereitungen

## Ist Zustand

### Umfrage ADKA Ausschuss für Herstellung und Analytik 2021:

7.6) Endsterile Herstellung flüssig > Ansatzbehälter (Größe in Liter):



7.7) Endsterile Herstellung flüssig > Sterilspülmaschine für Infusion/Injektionsflaschen:



7.8) Endsterile Herstellung flüssig > eigene Destillationsapparatur für Aqua Bidest (mind. Produktionsvolumen > 50 l / h)



7.9) Endsterile Herstellung flüssig > qualifizierter Autoklav mit Kammervolumen:



# Herstellung endsterilisierte Zubereitungen

## Warum noch herstellen?

### ❖ Alleinstellungsmerkmal

- **Orphan Drugs:** AM zur Anwendung seltener Erkrankungen, für die pharm. Industrie wirtschaftlich nicht interessant

Zum Bsp.:

- Natriumbenzoat-Lsg 10% Inf.-Lsg. zur Anwendung bei seltenen Stoffwechselerkrankungen bei Kindern (Harnstoffzyklusdefekte)
- Nephroprotektive Lösung (Arginin/Lysin Lösungen) zum Schutz der Niere bei Radiochemotherapie
- NaCl 20% Spüllösung zur Spülung von Leberzysten bei Echinococcosen (Fuchsbandwurm)

# Herstellung endsterilisierte Zubereitungen

## Warum noch herstellen?



### ❖ Erhöhung der AM-Therapie-Sicherheit

- **Convenience Produkte: so als FAM** nicht am Markt erhältlich, Ready To Use (Dosierfehler, Hygiene, Zeitersparnis auf Station)

Zum Bsp.:

- Clonidin 1,5 mg /50 ml Injekt.-Lsg.
- Magnesiumsulfat 10% 50 ml Injekt.-Lsg.
- Ropivacain 0,2% 500 ml Lösung zur Intrathekalen Anwendung

# Herstellung endsterilisierte Zubereitungen

## Warum noch herstellen?



### ❖ Geldersparnis, Überbrückung von FAM-Lieferengpässen

- **Generische Produkte:** identisch zu FAM bzgl Dosierung und Volumen

Zum Bsp.:

- Midazolam HCL 2% Injekt. Lösung 50 ml
- Methoxypsoralen 0,02% Lsg (Uvadex)
- Polihexanid 0,04% Spüllsg (Serasept)

# Herstellung endsterilisierte Zubereitungen

## Warum noch herstellen?

### ❖ Überbrückung von FAM-Liefereng



Bundesverband Deutscher  
Krankenhausapotheker e.V.

Zum Bsp.:

- Midazolam
- Sufentanil

### Einmalige Entlastungsaktion

21.07.2020

#### Apotheke des Uni-Klinikums Erlangen leitet bundesweite Herstellung eines wichtigen intensivmedizinischen Arzneimittels – TV-Beitrag am 21.07.2020

Mitten in der Krise gehen lebenswichtige Medikamente aus – eine nicht auszudenkende Katastrophe! „Es klingt unvorstellbar, ist aber leider Fakt: Auch bei uns in Deutschland bestehen im Moment teils schwierige Arzneimittelengpässe. Die Corona-Pandemie hat die Situation noch einmal verschärft“, berichtet Prof. Dr. Frank Dörje, Chefapotheker des Universitätsklinikums Erlangen. Eines dieser Medikamente ist Midazolam: überlebensnotwendig für beatmete Patienten auf Intensivstationen – aber derzeit nur eingeschränkt lieferbar. „Der Weltmarkt ist leer gekauft“, schildert Prof. Dörje die aktuelle Lage. „Um die Versorgung in Deutschland sicherzustellen, haben sich die Apotheken zwölf deutscher Krankenhäuser vernetzt und stellen das Sedativum nun selbst her.“ Die beispiellose Entlastungsaktion, die das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) und der Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) e. V. gemeinsam initiierten, wird von Erlangen aus geleitet: Prof. Dörje und sein Team koordinieren die deutschlandweite Produktion und Abgabe, um einen substanziellen Versorgungsengpass zu verhindern.

„Dass die Bundesrepublik Deutschland im April überhaupt noch zehn Kilogramm des Wirkstoffs kaufen konnte, war eine organisatorische und logistische Meisterleistung“, sagt Ralph Heimke-Brinck, der in der Apotheke des Uni-Klinikums Erlangen den Bereich Arzneimittelherstellung leitet. „Gemeinsam mit professionellen Wirkstoffbeschaffern aus der Industrie sind wir im ständigen gegenseitigen Informationsaustausch selbst auf dem Weltmarkt auf die Jagd nach dem Wirkstoff gegangen. Schließlich erhielten wir ein Angebot aus Israel, wo sich die



3-  
r-  
des  
igs-  
ten

Midazolam ist ein parenterales Arzneimittel, also ein steril zubereitetes Medikament, das den Patienten durch Injektion oder Infusion verabreicht wird. Die Experten des Universitätsklinikums Erlangen haben jahrelange Erfahrung mit der Herstellung solcher Arzneimittel.  
Foto: Ralph Heimke-Brinck/Uni-Klinikum Erlangen



Reuters.com



# Rechtliche Grundlagen Pharmacopoea Europaea (Ph.Eur.)



COUNCIL OF EUROPE



Home

About us

European Pharmacopoeia

Reference Standards

Certification of Suitability

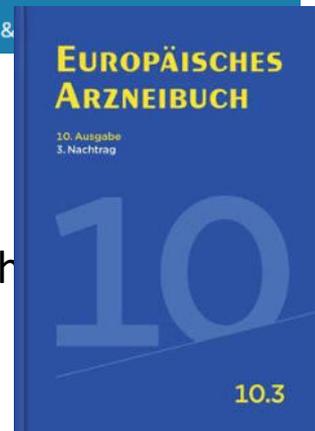
OMCL Network

Transfusion & Transplantation

Patient &

## Europäische Arzneibuch:

- **Gesetzescharakter** (durch die Directive 2001/83 EC ermächtigt)
- entspricht dem aktuellen **Stand der Wissenschaft und Technik**
- **Einheitliche Vorgaben für die Qualität** der Arzneimittel in Europa bezüglich den Ausgangsstoffen, Zwischenprodukten und Fertigarzneimitteln inclusive den Testungen und Testverfahren



**Nur Stoffe und Darreichungsformen von FAM die in den meisten Ländern Europas eine Zulassung haben werden als Monographie aufgeführt**



# Rechtliche Grundlagen

## Deutsches Arzneibuch(DAB)



SUCHE ENGLISH PRESSE KONTAKT TWITTER LEICHTE SPRACHE GEBÄRDENSPRACHE

Arzneimittel Medizinprodukte Kodiersysteme Bundesopiumstelle Das BfArM Aktuelles



Arzneibuch > Arzneibuchkommissionen

### Arzneibuchkommissionen

- **Deutsches Arzneibuch: Gesetzescharakter** (durch das AMG ermächtigt)
- entspricht dem aktuellen **Stand der Wissenschaft und Technik**.
- **Einheitliche Vorgaben für die Qualität** der Arzneimittel in Deutschland bezüglich den Ausgangsstoffen, Zwischenprodukten und Fertigarzneimitteln inclusive den Testungen und Testverfahren

**Nur Stoffe , die nicht im Ph.Eur. aufgeführt warden, sind noch im DAB enthalten**

# Rechtliche Grundlagen

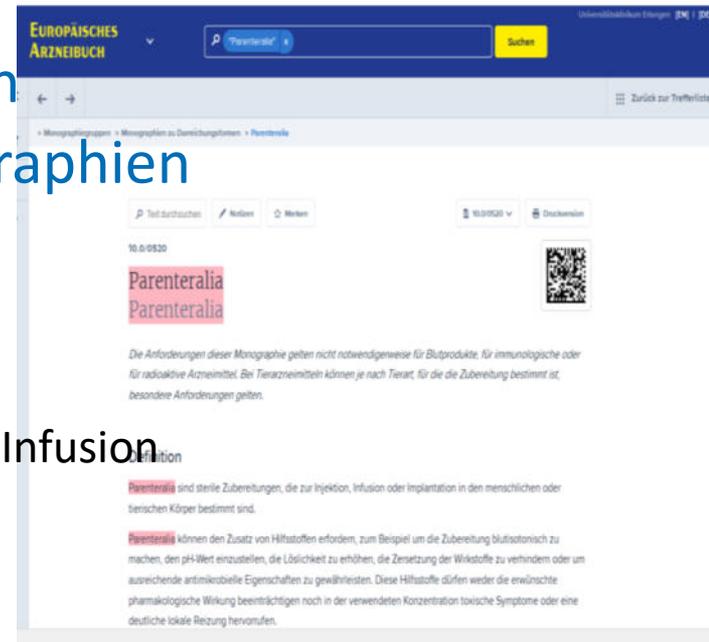
## Ausgewählte Ph.Eur. Monographien

### ❖ Monographie Parenteralia: 0520

#### Definition:

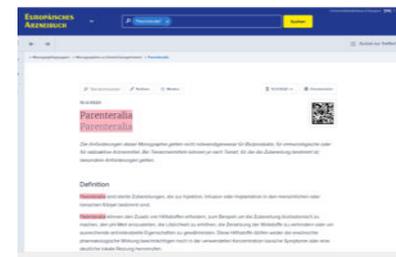
Parenteralia sind sterile Zubereitungen, die zur Injektion, Infusion oder Implantation ....bestimmt sind.

- Injektionszubereitungen
- Infusionszubereitungen
- Konzentrate zur Herstellung von Injekt.-/Infusionszubereitungen
- Pulver zur Herstellung von Injekt.-/Infusionszubereitungen
- Gele zur Injektion
- Implantate



# Rechtliche Grundlagen

## Ausgewählte Ph.Eur. Monographien



### ❖ Monographie Parenteralia: 0520

#### Primärverpackung:

müssen genügend durchsichtig sein, um eine visuelle Prüfung des Inhalts zu ermöglichen

- Glasbehältnisse (3.2.1)
- Kunststoffbehältnisse (3.2.2, 3.2.2.1 und 3.2.9)
- Fertigspritze

**Die Verschlüsse** müssen dicht sein und ausreichend widerstandsfähig und elastisch sein, um das Durchstechen mit einer Nadel ohne nennenswertes Ausstanzen von Teilchen zu ermöglichen.

# Primärpackmittel

## Behältnisse:

- Injektionsflaschen
- Infusionsflaschen
- Beutel
- Spritzen

## Material:

- Glas:
  - Glasart I :Borosilikat-Glas, hohe hydrolytische Resistenz, keine pH Verschiebung
  - Glasart II: Natron-Kalkgläser oberflächenvergütet ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ ) mittlere hydr. Resistenz
- *Kunststoff:*
  - *Polypropylen*
  - *Polyethylen*
  - *Polyvinylacetat*
  - *Copolymere*



Zscheile und Klingner



Gerresheimer



Nüdel

# Primärpackmittel

## Verschlüsse:

### Stopfen:

- Brombutylstopfen
- Fluorotec Stopfen

### Bördelkappen:

- Ganzabriss Kappen
- Flip Off Kappen



Zscheile und Klinger



Zscheile und Klinger



Zscheile und Klinger



Zscheile und Klinger

# Rechtliche Grundlagen

## Ausgewählte Ph.Eur. Monographien

### ❖ Monographie Parenteralia: 0520

Bei der **Herstellung** von Parenteralia werden Materialien und Methoden eingesetzt, die dazu bestimmt sind, **Sterilität zu gewährleisten** und die Kontamination sowie das Wachstum von Mikroorganismen zu vermeiden.

#### **„Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen“ (5.1.1)**

**Wasser**, das für die Herstellung von Parenteralia verwendet wird, muss den Anforderungen der Monographie **Wasser für Injektionszwecke (Aqua ad iniectionabilia)** entsprechen.

# Rechtliche Grundlagen

## Ausgewählte Ph.Eur. Monographien

### ❖ Monographie Parenteralia: 0520

#### Prüfungen

**Partikelkontamination – Nicht sichtbare Partikeln (2.9.19):** Bei Zubereitungen zur Anwendung am Menschen müssen Infusions- und Injektionszubereitungen der Prüfung entsprechen.

**Sterilität (2.6.1):** Die Zubereitungen müssen der Prüfung entsprechen.

**Bakterien-Endotoxine/Pyrogene:** Eine Prüfung auf **Bakterien-Endotoxine (2.6.14)** oder in begründeten und zugelassenen Fällen die **Prüfung auf Pyrogene (2.6.8)** wird durchgeführt. (Empfehlungen zu Grenzwerten für Bakterien-Endotoxine sind im

# Rechtliche Grundlagen

## Ausgewählte Ph.Eur. Monographien

### ❖ Monographie Parenteralia: 0520

#### Injektionszubereitungen

##### Definition:

Injektionszubereitungen sind sterile **Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen**.  
Lösungen zur Injektion müssen, unter geeigneten visuellen Bedingungen geprüft, klar und praktisch frei von Teilchen sein.

*Zubereitungen in Mehrdosenbehältnissen:* Wässrige Zubereitungen in Mehrdosenbehältnissen müssen, falls die Zubereitung selbst keine ausreichenden Eigenschaften hat, ein geeignetes **Konservierungsmittel** in angemessener Konzentration enthalten. (**bis max 15 ml, nie bei intraokulärer , epiduraler oder in intraspinaler Applikation!!**)

# Rechtliche Grundlagen

## Ausgewählte Ph.Eur. Monographien

### ❖ Monographie Parenteralia: 0520

#### Infusionszubereitungen

##### Definition

Infusionszubereitungen sind sterile, **wässrige Lösungen oder Öl-in-Wasser-Emulsionen**.

- normalerweise blutisotonisch
- Volumina zwischen 100 ml bis 3000 ml
- dürfen keine Konservierungsmittel enthalten.
- Lösungen zur Infusion müssen, unter geeigneten visuellen Bedingungen geprüft, klar und praktisch frei von Teilchen sein.

# Rechtliche Grundlagen

## Ausgewählte Ph.Eur. Monographien

### ❖ Monographie Wasser für Injektionszwecke 0169

#### Definition:

- ist Wasser zur Herstellung von Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung,...
- zum Lösen oder Verdünnen von Zubereitungen zur parenteralen Anwendung (**sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke**)

#### Herstellung aus Trinkwasser oder gereinigtem Wasser durch

- Destillation
- Oder gleichwertige Verfahren wie Umkehrosmose

# Rechtliche Grundlagen

## Ausgewählte Ph.Eur. Monographien

### ❖ Monographie Wasser für Injektionszwecke 0169

#### **Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke**

##### **Definition**

ist Wasser für Injektionszwecke als Bulk und **durch Hitze sterilisiert**.  
Dabei sind Bedingungen einzuhalten,  
die sicherstellen, dass das Wasser der Prüfung „Bakterien-Endotoxine“ und  
Sterilität entspricht.  
Die Substanz muss frei von Zusatzstoffen sein.

# Rechtliche Grundlagen

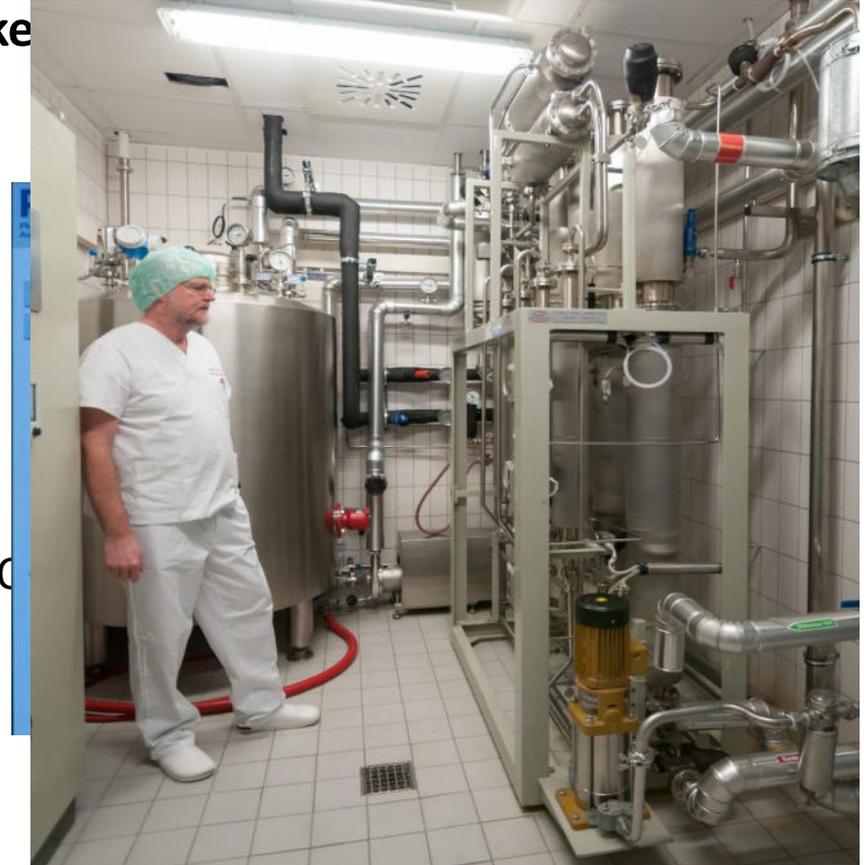
## Ausgewählte Ph.Eur. Monographien

### ❖ Monographie Wasser für Injektionszwecke

Wasser für Injektionszwecke als Bulk wird unter Bedingungen **gelagert und verteilt, die ein Wachstum von Mikroorganismen verhindern und jede weitere Kontamination ausschließen.**

#### In-Prozess-Kontrollen:

- elektrische Leitfähigkeit (LF)
- Gesamtgehalt an organischem Kohlenstoff (TOC)
- mikrobielle Verunreinigung (max 10KBE/100ml, Abwesenheit von Leitkeimen)



# Rechtliche Grundlagen

## Ausgewählte Ph.Eur. Monographien

### Prüfung auf fiebererzeugende Stoffe (Pyrogene):

**Pyrogene:** Stoffe die Entzündungsmediatoren aus menschlichen Zellen und so **Fieber** erzeugen: **z.B. Fremdpartikel (Kunststoffe), Endotoxine**



Ärzte gegen Tierversuche

#### ❖ 2.6.8 Prüfung auf Pyrogene

Bei der Prüfung wird der Anstieg der Körpertemperatur bei Kaninchen gemessen, der durch intravenöse Injektion einer sterilen Lösung der zu prüfenden Substanz hervorgerufen wird.

#### ❖ 2.6.30 Prüfung auf Monozytenaktivierung (Ersatz für Kaninchen Test)

Monozyten oder monozytäre Zellen vom Menschen setzen endogene Mediatoren, wie entzündungsfördernde Zytokine, zum Beispiel Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF $\alpha$ ),

Interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ) und Interleukin-6 (IL-6) frei.

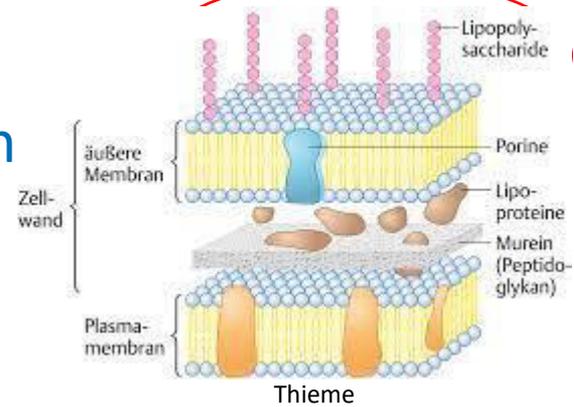
# Rechtliche Grundlagen

## Ausgewählte Ph.Eur. Monographien

### ❖ 2.6.14 Prüfung auf Bakterien-Endotoxine

Die Prüfung auf Bakterien-Endotoxine (BEP) dient dem Nachweis von Endotoxinen gramnegativer Bakterien:

- Amöbozyten-Lysat vom Pfeilschwanzkreb .
- 3 Verfahren :
  - die Gelbildungsmethode (Gelbildung)
  - die turbidimetrische Methode (Trübung)
  - die Methode mit Chromogen (Färbung)



# Rechtliche Grundlagen

## Ausgewählte Ph.Eur. Monographien

### Partikelkontamination:

Eine Partikelkontamination besteht aus beweglichen, ungelösten Substanzen mit Ausnahme von Gasblasen, die unbeabsichtigt in flüssigen Zubereitungen vorhanden sind.

#### ❖ 2.9.19 Partikelkontamination – Nicht sichtbare Partikel

2 Methoden: 10 µm/ 25 µm

- Methode 1 (Partikelzählung durch Lichtblockade)
- Methode 2 (Partikelzählung unter dem Mikroskop)

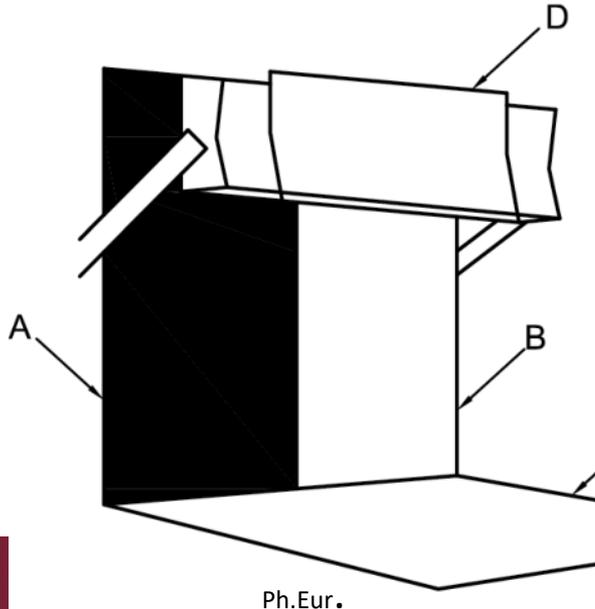


# Rechtliche Grundlagen

## Ausgewählte Ph.Eur. Monographien

### Partikelkontamination:

- ❖ **2.9.20 Partikelkontamination – sichtbare Partikel**  
visuelle Bewertung sichtbare Partikeln (ab 50 bzw 100  $\mu\text{m}$ )



# Rechtliche Grundlagen

## ApoBetrO

### § 35 Herstellung von Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung

Im Qualitätsmanagementsystem nach § 2a

Arbeitsgruppe Arzneimittel-, Apotheken-,  
Transfusions- und Betäubungsmittelwesen (AATB)

Stand 27.02.2014 |

- zu den Arzneimitteln sowie den primären
- zur **Kalibrierung, Qualifizierung, Wartung** und des Herstellungsraums,
- zur **Validierung** der Prozesse, Methodik
- zu den **Hygienemaßnahmen** sowie zum hygienischen Verhalten des Personals
- zur Art der **Schutzkleidung** für die Arzneimittelherstellung,

#### Umsetzung der Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO)

(unter Berücksichtigung der durch die 4. Verordnung zur Änderung der ApBetrO vorgenommenen Änderungen)

#### Fragen und Antworten

#### zu § 35 ApBetrO

#### Herstellung von Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung

Dieses FAQ-Papier behandelt schwerpunktmäßig Fragen, die sich bei der Umsetzung des § 35 ApBetrO für die Herstellung von Parenteralia, die im Endbehältnis sterilisiert werden oder in aseptischer Arbeitsweise hergestellt werden, ergeben können.

# Leitlinie der ADKA/PIC/S:

< Zurück zur Übersichtsseite

## ADKA-Leitlinie für die Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln in der Krankenhausapotheker

Stand der letzten Änderung: 2.6.2016

Expertengremium: Cornelia Bruns, Bremen, Ralph Heimke-Brinck, Erlangen, Sebastian Krämer, Mainz, Franziska Krebs, Hamburg, Jürgen Maurer, Frankfurt/M., Mich und Yvonne Remane, Leipzig



PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION  
PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME

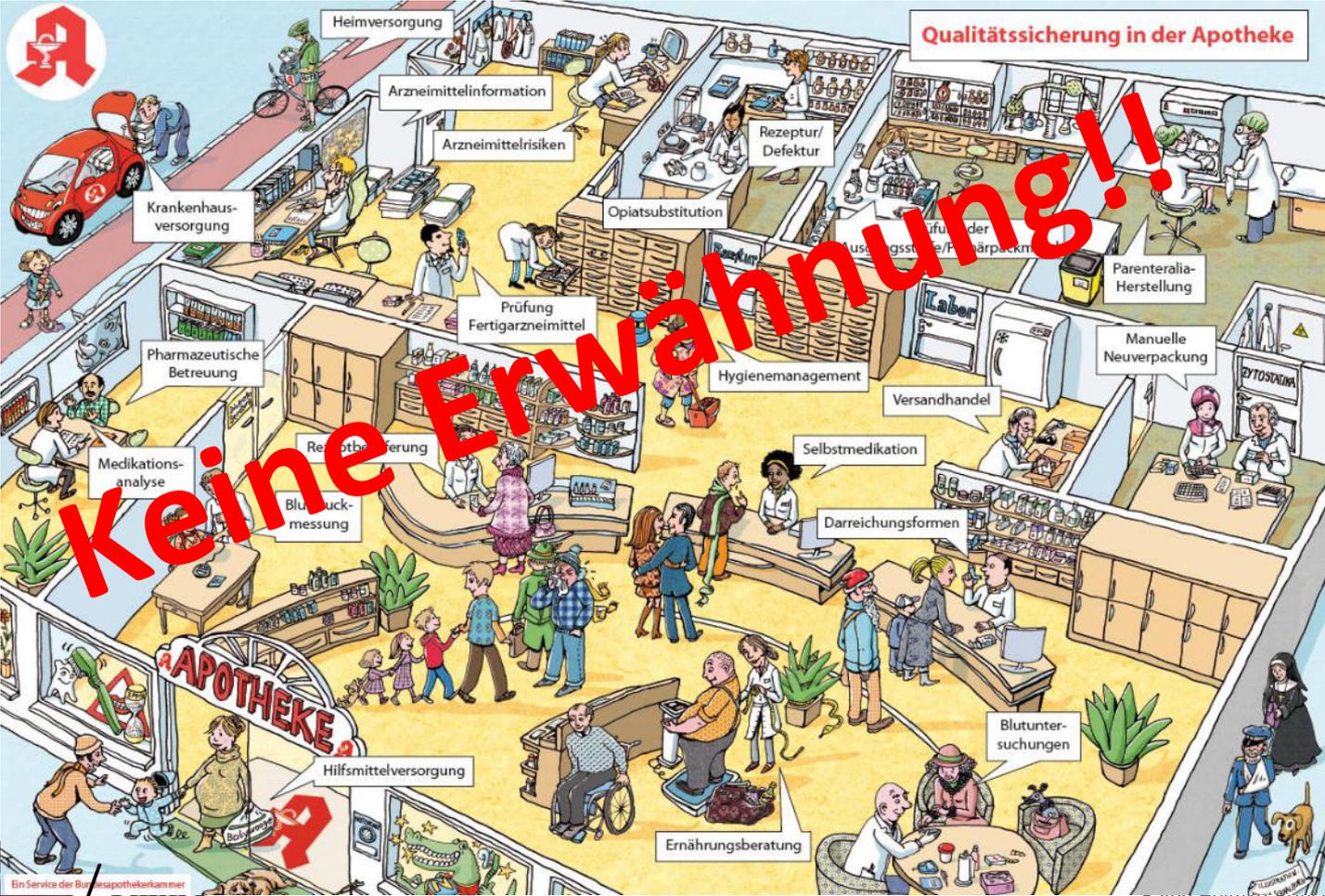
PE 010-4  
1 March 2014

**PIC/S GUIDE TO GOOD PRACTICES  
FOR THE PREPARATION OF  
MEDICINAL PRODUCTS IN  
HEALTHCARE ESTABLISHMENTS**

DAV

Deutscher  
Apotheker Verlag





# EU GMP Leitfaden

## Allgemeine GMP-Anforderungen

### Räume :

- Filtration und Klimatisierung der Raumluft
- Keine schwer zu reinigenden Stellen bei Räumen/Equipment/Rohrleitungen
- Der Übergang von einer Zone in die nächsthöhere bzw. -niedrigere erfolgt ausschließlich über räumlich voneinander getrennte Personal- und Materialschleusen
- Druckdifferenzen zwischen verschiedenen Reinheitsklassen

# GMP-Klassen

EU-GMP-Klasse	Ruhezustand		Betriebszustand	
	Max. erlaubte Zahl von Partikeln / m <sup>3</sup> (gleich oder höher als)			
	0,5 µm	5,0 µm	0,5 µm	5,0 µm
A	3.520	20	3.520	20
B	3.520	29	352.000	2.900
C	352.000	2.900	3.520.000	29.000
D	3.520.000	29.000	nicht festgelegt	nicht festgelegt

Klasse A: aseptische Herstellung

Klasse B: ist die Umgebung der Reinraumklasse B

Klassen C: Abfüllung endzusterilisierende Produkte

Klasse D: Abwiegen/Herstellung der Rezepturen für später zu sterilisierende Produkte

# EU GMP Leitfaden

## Allgemeine GMP-Anforderungen

### **Personal :**

- Angemessene Personalhygiene/Betriebshygiene
- Reinheitsklassenspezifische Arbeitskleidung
- Einhaltung der Regeln zum Betreten von Produktionsbereichen, inkl. Ein- und Ausschleusen von Materialien und Werkzeugen
  
- Partikelfreies Arbeiten
- Vermeidung von unnötigem Kontakt der Personen mit offenem Produkt oder produktberührenden Teilen zu achten.
- Es dürfen keine Fremdgegenstände/-materialien an oder in offenes Produkt geraten.

## 5.1.1 Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen

**„Die Sterilität jedes einzelnen Elements in einer Gesamtheit von Elementen, die einem Sterilisationsverfahren unterzogen wurden, kann weder garantiert noch gezeigt werden.“**

- Richtige Wahl des Sterilisationsverfahren
- Validierung der Methode

**„Wird ein validiertes Verfahren nicht peinlich genau angewendet, zieht dies das Risiko eines nicht sterilen und/oder verdorbenen Produkts nach sich.“**

## 5.1.1 Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen

- **Sterilität** ist die Abwesenheit von lebensfähigen Mikroorganismen (Sterilitätssicherheitswert von höchstens  $10^{-6}$  )
- **Sterilität ist ein kritisches Qualitätsattribut** von Zubereitungen zur Anwendung am Menschen wie zum Beispiel
  - Parenteralia
  - Zubereitungen zur Anwendung am Auge,
  - Zubereitungen zur intramammären Anwendung
  - Zubereitungen zum Spülen und Zubereitungen zur intrauterinen Anwendung;

# 5.1.1 Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen

## ➤ **Sterilisation im Endbehältnis:**

- Dampfsterilisation

- Trockene Hitze

- Sterilisation mit ionisierenden Strahlen

  - Gamma oder Röntgenstrahlung

  - Behältnisse , Gewebe und Zellen, fertige Darreichungsformen

## ➤ **Membranfiltration**

# 5.1.1 Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen

## ➤ Gassterilisation

- Ethylenoxid (alkylierend) oder Peroxide (oxidierend)
- Geräte und vor allem Medizinprodukte

## ➤ Aseptische Behandlung:

ausgehend von sterilen Einzelkomponenten werden unter Wahrung der Sterilität neue sterile Zubereitungen hergestellt. Zum Beispiel:

- patientenindividuelle Zubereitungen aus FAM (Schmerzbeutel, Onkologika)
- Herstellung von parenteralen Ernährungsbeutel für die Kinderklinik

# 5.1.1 Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen

## Dampfsterilisation:

- 15 min bei 121 °C in gesättigtem Dampf oder Heißwasserberieselung, wobei die Temperatur an der kältesten Stelle der Kammer gemessen wird.
- Die minimale, für einen Dampfsterilisationsprozess akzeptierbare Temperatur beträgt 110 °C.
- Mindestens 1 unabhängige Temperatursonde muss die Temperatur der Beladung an der Stelle, die sich am langsamsten erhitzt oder in dem geschlossenen Behältnis, das sich am langsamsten erhitzt,

Erfolgskontrolle: Druck-Temperatur-Zeit Kurven,  
Bioindikatoren Qualifizierung des Gerätes und Validierung der Methode

Sterikon, dominique Dutsche



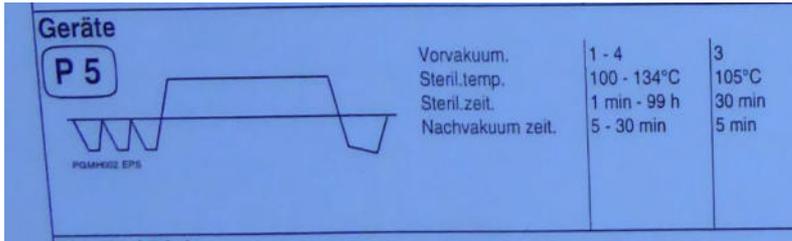
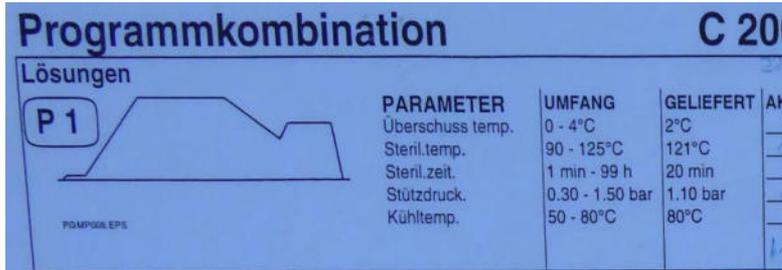
# 5.1.1 Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen

## Dampfsterilisation:



# 5.1.1 Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen

## Dampfsterilisation: Programme:



VZE ERLANGEN

DATUM = 04/03/22  
 PROZESSSTART = 09:36:14  
 STERILISATORBEZ. = C20031  
 STERILISATORNR. = 1  
 PROZESSZÄHLER = 5428

BEDIENER = RW  
 STERILISIERGUT = GMP KANISTER  
 CH.B. = 040322

PARAMETER  
 ÜBERSCHUSS 0.0 C  
 STERIL ZEIT 00:20:00  
 STÜTZDRUCK 1.100 BAR  
 STERIL TEMP 121.0 C  
 KÜHLTEMP 80.0 C

SIGNALE  
 AI03 KAMMER DRUCK  
 AI27 S KAMMER DRUCK  
 AI00 KAMMER TEMP  
 AI25 S KAMMER TEMP  
 AI04 KAMMER TEMP ZIRK  
 AI10 KONTROLL TEMP10  
 AI26 S KONTROLL TEMP  
 AI02 ABLASS TEMP  
 AI24 S ABLASS TEMP  
 F000 FO TEMP 10  
 AI01 MÄNTEL TEMP

Seite 1

PROGRAMM: P1 LÖSUNGEN

PR.ZEIT	AI03	AI27	AI00	AI25	AI04	AI10	AI26	AI02	AI24	F000	AI01
START											
00:00:00	0.983	0.983	27.2	27.1	30.3	22.0	21.8	23.2	23.1	0.0	24.0
WASSER KAMMER											
00:00:06	0.983	0.983	27.2	27.1	30.3	22.0	21.8	23.2	23.1	0.0	24.0
00:00:30	1.021	1.024	27.2	27.1	30.5	22.0	21.8	18.8	18.5	0.0	24.0
00:01:00	1.073	1.075	23.6	21.1	30.7	22.0	21.8	16.7	16.5	0.0	24.1
00:01:30	1.133	1.136	18.4	18.4	30.9	22.0	21.8	16.1	16.1	0.0	24.1
ZIRK. HEIZUNG											
00:01:51	1.174	1.178	17.5	17.4	31.0	22.1	21.9	16.2	16.1	0.0	24.1
00:02:00	1.167	1.163	17.3	17.2	31.0	22.1	21.8	16.3	16.3	0.0	24.1
00:02:30	1.174	1.174	22.4	23.1	28.9	22.1	21.9	22.4	23.2	0.0	24.2
00:03:00	1.178	1.175	30.0	30.4	32.0	22.3	22.1	30.4	30.7	0.0	24.3
00:03:30	1.175	1.179	36.1	36.7	37.4	23.0	22.9	36.9	37.3	0.0	25.0
00:04:00	1.183	1.180	44.6	45.1	46.5	25.0	25.0	44.8	45.3	0.0	26.2
00:04:30	1.188	1.191	54.0	54.4	56.1	27.9	27.9	53.1	53.6	0.0	27.7

## Parametrische Freigabe

# 5.1.1 Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen

## Hitzesterilisation:

Ofen mit Temperaturen von 110 bis 250 ° C

- **Sterilisation** von öligen Flüssigkeiten (Phenol in Erdnußöl) bei 140°C
- **Entpyrogenisierung** von Behältnissen bei 180 bis 250 ° C

## Erfolgskontrolle:

- Temperaturmonitoring in der Kammer und im Produkt
- Bioindikatoren



ThermoFisher

# 5.1.1 Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen

**Membranfiltration:** Porengröße max. 0,2µm

- **Möglichkeit der Keimentfernung für Produkte die für eine Sterilisation durch Hitze oder Bestrahlung nicht zugänglich sind**
- **Entfernen** der Mikroorganismen aus dem Produkt durch eine Kombination von Sieben und Oberflächeninteraktion (z. Bsp.: elektrost. Aufladung)
  - Materialien: Polyethersulfon (PES), Celluloseacetat (CA), Nylon, Teflon



Sartorius, Minisart



Fluorodyne, Pall

Ralph Heimke-Brinck 04.03.2024 41

# 5.1.1 Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen

## Membranfiltration: Porengröße max. 0,2µm

- Cave
  - Adsorption von Bestandteilen der Lösung und Filtermaterial
  - Zu hohe Filtrationsdrücke
  - Schadhafte Filter (Löcher)



Sartorius, Minisart



Fluorodyne, Pall

## ➤ Testung der Filterintegrität:

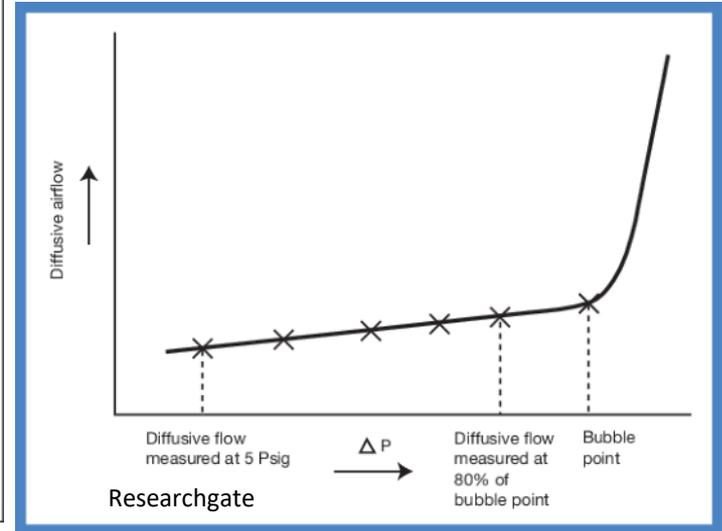
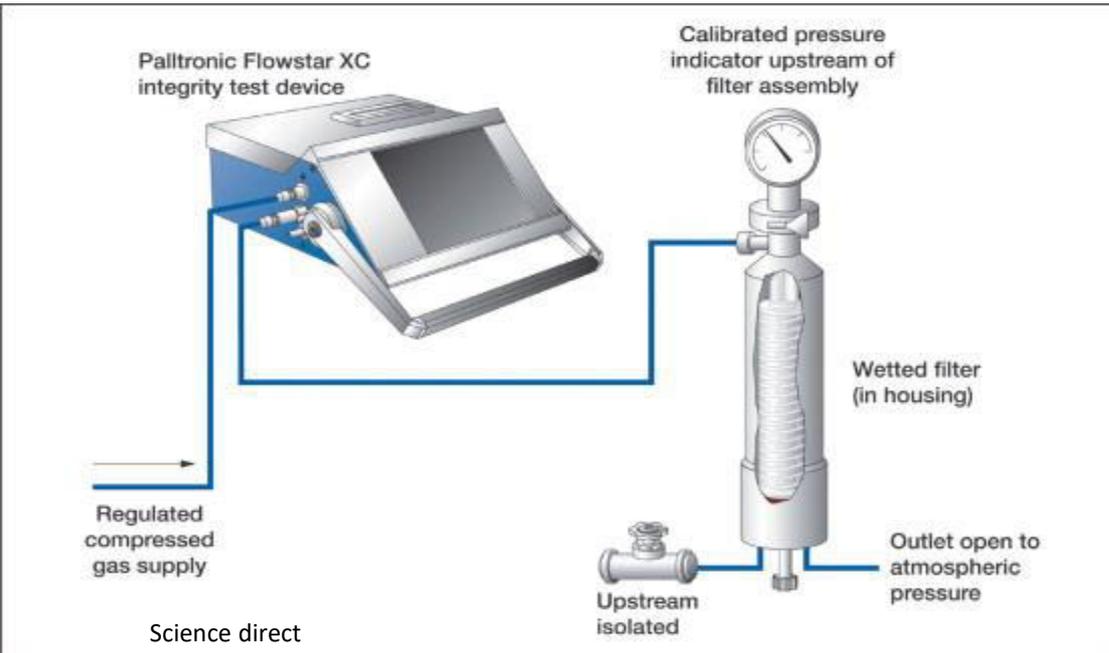
- Bubble Point (ca 3,5 bar)



# 5.1.1 Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen

## Membranfiltration: Porengröße max. 0,2 $\mu$ m

- Testung der Filterintegrität:
  - Filter Diffusionstest (zum Bsp.: Sartocheck, Flowstar)



# Membranfiltration



# Equipment

Ansatzbehälter: 5 bis 1000 Liter Edelstahlbehälter



# Equipment

Ansatzbehälter: 5 bis 1000 Liter Edelstahlbehälter



# Equipment

Sterilspülmaschine:

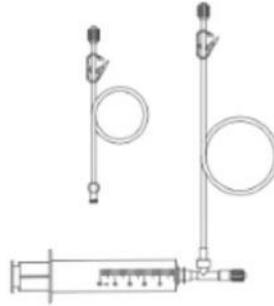


# Equipment: Abfüllhilfen

Spritzen- und Rollenpumpen: z.Bsp.:



Medimix Spritzenpumpe



Medimix Vygo



Brandt Dispensette

# Equipment Abfüllhilfen

Abfüllmaschine: Plümatex T7

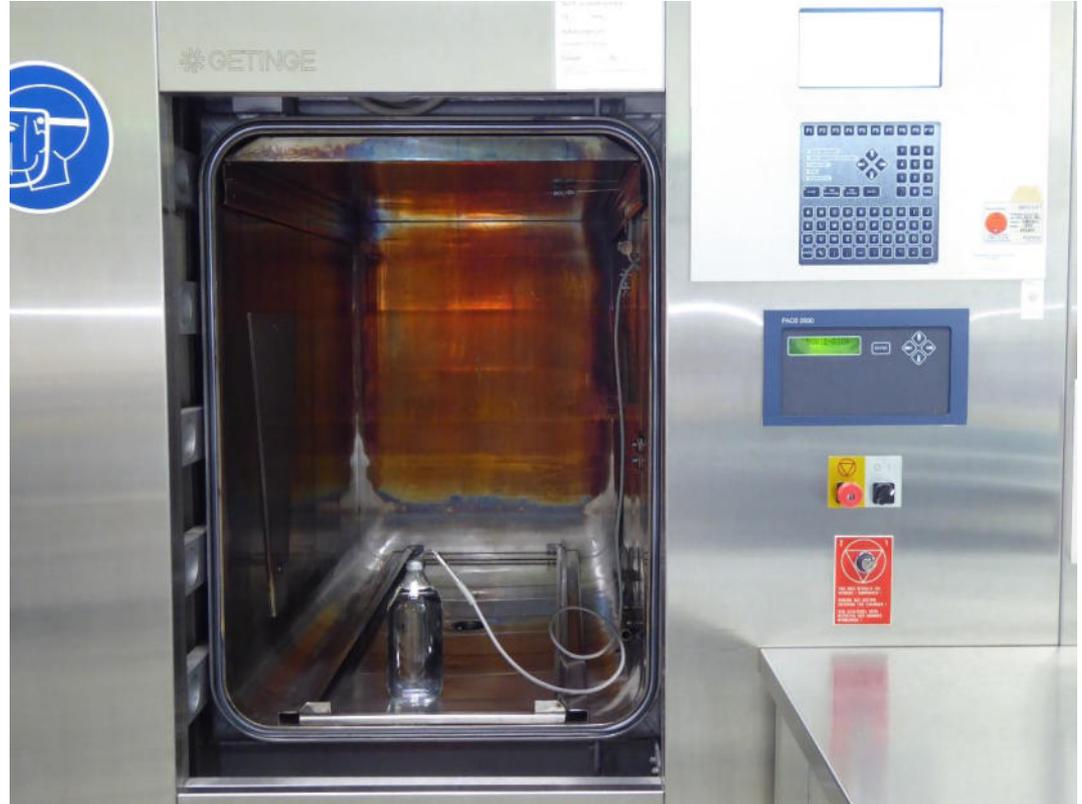


# Equipment Abfüllhilfen

Abfüllmaschine: Plümat Abfüllstraße V220



# Equipment: Sterilistor Autoklav



# Dokumentation

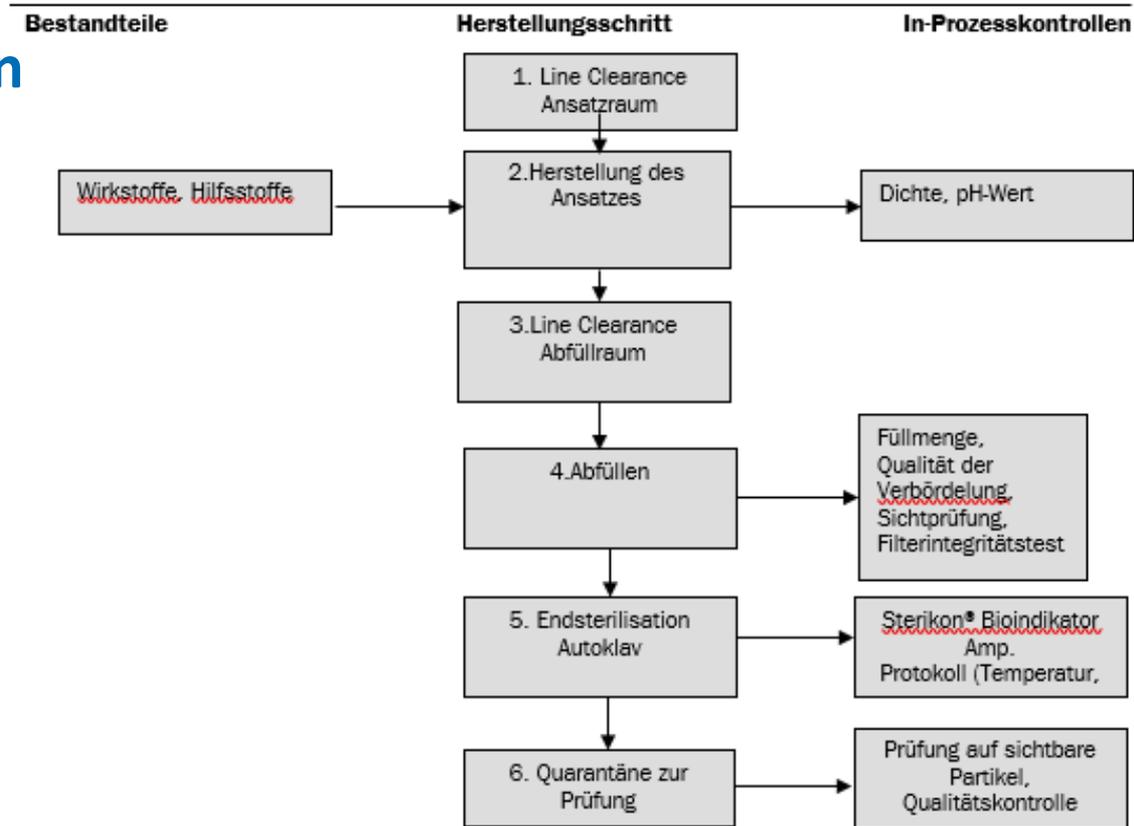
Revision: 12 Gültig ab: 09.09.2020	Herstellungsdokumentation <b>Calciumchlorid 125 mmol / 250 ml</b> SAP-Nr.: 707108	Universitätsklinikum Erlangen
Seite: 1 von 8	<u>Parenteralherstellung</u>	Apotheke

Charge:

## Inhalt:

- **Herstellungsprotokoll**
- **SAP Wägevordruck**
- **Wägeprotokolle**
- **Protokoll Filterintegritätstest**
- **Sterilisationsprotokoll**
- **Spülprotokolle**
- **FB Spülvorgang Injekt-/Infusionsflaschen PH**
  
- **CHK Inprozesskontrolle Abfüllung PH**
- **CHK Reinigung Ansatzkessel PH**
- **CHK Reinigung Abfüllmaschinen Plümat PH**
- **CHK Reinigung Wägeraum PH**
- **CHK Prüfung sichtbare Partikel - Etikettierung und Verpackung**
  
- **Physikalisch-chemisches Prüfprotokoll QK**
- **Mikrobiologisches Prüfprotokoll**

# Dokumentation



## Abweichungen

Folgende Abweichungen sind aufgetreten:

Nr.  
Prozess-  
Schritt

Name/Bez.  
Prozessschritt

doku-  
mentiert  
Seite

Kurzbeschreibung der Abweichung  
(Angabe der Archivierung)

# Herstellung endsterilisierte Zubereitungen



**Noch Fragen?**