

# Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

## Stabilität und Kompatibilität bei Parenteralia

Eva Baum, 22.03.2024



Deutscher  
Apotheker Verlag

# Inhalt

- Kompatibilität
  - Definition
  - Physikalische Inkompatibilitäten
  - Chemische Inkompatibilitäten
- Chemisch-physikalische Stabilität
  - Definition
  - Einflussfaktoren
  - Quellen/Bewertung von Stabilitätsdaten
  - Beispiele zur chemisch-physikalischen Stabilität
  - Proteinogene Arzneimittel

# Inhalt

- Mikrobiologische Stabilität
  - Definition
  - Mikrobiologische Stabilität von Anbrüchen
  - Mikrobiologische Stabilität von Infusionslösungen

# Stabilität und Kompatibilität bei Parenteralia

## Kompatibilität

Eva Baum, 22.03.2024



Deutscher  
Apotheker Verlag

# Kompatibilität - Definition

- Als Inkompatibilität bezeichnet man eine unerwünschte physikalisch-chemische Reaktion des Wirkstoffs oder eines Hilfsstoffs mit
  - dem Lösemittel
  - dem Behälter
  - einem Applikationshilfsmittel (z.B. Infusionssystem, Spike)
  - einem anderen Wirkstoff oder Hilfsstoff
- Inkompatibilitäten können sowohl bei der Herstellung als auch bei der Applikation (z.B. bei mehreren Infusionen gleichzeitig oder hintereinander) auftreten
- Inkompatibilitäten können sichtbar oder unsichtbar sein

# Physikalische Inkompatibilitäten - Präzipitation

- Ausfällungen in einer Lösung sind meist deutlich sichtbar
- Wichtigste Ursache: falscher pH Wert durch inkompatibles Lösungsmittel oder falsche Konzentration
- Kann auch bei parallel laufenden Infusionen auftreten
- Mögliche Folgen für den Patienten: Verschluss von Kathetern, Venenreizungen, Lokale Organschädigung durch die Bildung von Mikrothromben

# Physikalische Inkompatibilitäten - Adsorption

- Nicht sichtbare Reaktionen: Adsorptionseffekte an Kunststoff => Wirkstoffkonzentration sinkt
- Mögliche Folgen für den Patienten: Unterdosierung, Therapieversagen
- Beispiel: Adsorption von Carmustin an PVC => 65% Wirkstoffverlust/2h

# Physikalische Inkompatibilitäten- Leaching

- Nicht sichtbare Reaktionen: „Leaching“ => Herauslösen von Bestandteilen aus Infusionsbeuteln oder Infusionssystemen
- Bekanntes Beispiel: Fertigarzneimittel mit Paclitaxel enthalten als Hilfsstoff Macroglycerolricinoleat 35
- Macroglycerolricinoleat 35 kann zu einer Freisetzung des Weichmachers DEHP (Di(2-ethylhexyl)phthalat) aus PVC-Behältern führen

# Physikalische Inkompatibilitäten- Leaching

- DEHP zeigt im Tierversuch verschiedene toxische Wirkungen (z.B. negative Wirkung auf die sexuelle Entwicklung v.a. bei männlichen Individuen)
- Die Zubereitung und Applikation muss mittels PVC bzw. DEHP-freien Kunststoffen erfolgen
- Weiteres Beispiel: Inkompatibilität Etoposid mit Filtersystemen (siehe Rote Hand Brief vom 14.12.2023)

# Inkompatibilitäten mit Filtersystemen



14.12.2023

## **Etoposid: Risiko für infusionsbedingte Überempfindlichkeitsreaktionen bei Verabreichung mit Inline-Filter**

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Zulassungsinhaber von Etoposid Arzneimitteln möchten Sie in Abstimmung mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) über den folgenden Sachverhalt informieren:

### **Zusammenfassung**

**Die folgenden Empfehlungen gelten nur für Etoposid:**

- **Ein erhöhtes Risiko für infusionsbedingte Überempfindlichkeitsreaktionen wurde bei der Verwendung von Inline-Filtern während der Verabreichung von Etoposid Arzneimitteln beobachtet.**
- **Es ist derzeit nicht bekannt, ob die Risikoerhöhung bei allen Arten von Inline-Filtern oder nur bei Inline-Filtern aus bestimmten Materialien auftritt.**
- **Inline-Filter sollten bei der Verabreichung von Etoposid nicht verwendet werden.**

### **Hintergrundinformationen zu den Sicherheitsbedenken**

Etoposid ist für die Behandlung verschiedener Krebsarten bei Erwachsenen und Kindern indiziert, darunter Hodenkrebs, Lungenkrebs, Hodgkin-Lymphom, Non-Hodgkin-Lymphom, akute myeloische Leukämie, gestationsbedingte trophoblastische Neoplasie und Eierstockkrebs.

Einige Zytostatika erfordern gemäß Fach- und Gebrauchsinformationen während der Applikation die Verwendung von Inline-Filtern. Diese Filtersysteme bestehen aus verschiedenen Komponenten und ihre Hauptfunktion besteht darin, Partikel zurückzuhalten<sup>1</sup>. In verschiedenen Leitlinien wurde die Verwendung von Inline-Filtern bei der kontinuierlichen oder intermittierenden Infusion von Etoposid empfohlen<sup>2</sup>. In der Fachinformation von Etoposid (im Gegensatz zu Etoposidphosphat) wird die Verwendung von Inline-Filtern nicht erwähnt. Sie wird weder empfohlen, noch ist sie verboten. Daher könnte es möglich sein, dass Inline-Filter entsprechend der lokalen medizinischen Praxis verwendet werden.

In der Literatur wurden Studien veröffentlicht, die ein erhöhtes Risiko für infusionsbedingte Überempfindlichkeitsreaktionen zeigen, wenn für die Verabreichung ein Inline-Filter verwendet wird<sup>3,4</sup>. Der genaue Mechanismus hinter dieser Beobachtung ist nicht bekannt, aber es wird vermutet, dass die in Etoposid verwendeten Lösungsvermittler mit dem Filter oder dem Infusionssystem interagieren, und dass seine Bestandteile (z. B. Weichmacher) in Lösung gehen.

Auf Grund der verfügbaren Literaturdaten, hält die europäische Arzneimittelagentur (EMA) und die nationale Behörde einen kausalen Zusammenhang zwischen der Verabreichung von Etoposid Arzneimitteln (nicht aber Etoposidphosphat) mit einem Inline-Filter und dem erhöhten Risiko von Überempfindlichkeitsreaktionen zumindest für möglich.

Die EMA und die nationale Behörde kommen daher zu dem Schluss, dass die Fachinformationen von Etoposid Arzneimitteln (nicht aber Etoposidphosphat) zur i.v.-Verabreichung entsprechend geändert werden.

Basierend auf den verfügbaren Informationen werden die Sicherheitsinformationen in Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ der Fachinformation entsprechend aktualisiert, um diese Empfehlungen widerzuspiegeln: *Ein erhöhtes Risiko für infusionsbedingte Überempfindlichkeitsreaktionen wurde bei der Verwendung von Inline-Filtern während der Verabreichung von Etoposid beobachtet. Inline-Filter sollten nicht verwendet werden.*

# Inkompatibilitäten mit Kunststoffen

- Viele Arzneimittel enthalten Hilfsstoffe, die sich aggressiv gegenüber Kunststoffen verhalten
- z.B. Arzneimittel mit Busulfan enthalten Dimethylacetamid -> inkompatibel mit Polykarbonat, welches in vielen nadelfreien Ventilen enthalten ist
- z.B. ethanolhaltige Arzneimittelkonzentrate (u.a. Paclitaxel, Eribulin, Etoposid) können zu Rissbildung in Kunststoffen (Spikes!) führen!

# Chemische Inkompatibilitäten

- Chemischer Abbau eines Arzneistoffs durch Oxidation, Reduktion, Hydrolyse oder Zersetzung
- Mögliche Folgen: Verringerung der Arzneistoffkonzentration oder Bildung toxischer Nebenprodukte
- Beispiel: Zersetzung von Cisplatin durch Trometamol (Hilfsstoff, z.B. in Pemetrexed-haltigen Arzneimitteln) -> Zwischenspülen bei der Applikation

# Kompatibilität - Zusammenfassung

Zur Vermeidung von Inkompatibilitäten muss bei der Herstellung dringend beachtet werden:

- Richtiges Rekonstituens
- Richtige Trägerlösung zur Verdünnung
- Kompatibles Behältnis
- Kompatible Hilfsmittel zur Herstellung (Spritzen, Spikes)
- Mischung mehrerer Arzneistoffe nur bei erwiesener Kompatibilität

# Kompatibilität - Zusammenfassung

Zur Vermeidung von Inkompatibilitäten muss bei der Applikation dringend beachtet werden:

- Kompatibles Infusionssystem (und ggf. Filter)
- Nur kompatible Infusionen parallel über das gleiche Infusionssystem laufen lassen
- Zwischenspülen mit Trägerlösung bei der Applikation mehrerer Infusionen nacheinander

# Stabilität und Kompatibilität bei Parenteralia

## Stabilität

Eva Baum, 22.03.2024



Deutscher  
Apotheker Verlag

# Stabilität - Definitionen

- **Stabilität:** Gleichbleibende Eigenschaften hinsichtlich **Qualität, Wirksamkeit** und **Unbedenklichkeit** innerhalb bestimmter Grenzen über einen festgelegten Zeitraum
- Haltbarkeitsfrist/Haltbarkeitsdauer/Verwendbarkeitsfrist: Zeitraum zwischen der Herstellung und dem Verfallsdatum des Arzneimittels vor dem Anbruch bei sachgerechter Lagerung
- Aufbrauchsfrist: Zeitspanne, innerhalb derer ein Arzneimittel nach Öffnen bzw. nach der ersten Entnahme einer Dosis angewendet werden darf

# Stabilität und Kompatibilität bei Parenteralia

## Chemisch-physikalische Stabilität

Eva Baum, 22.03.2024



Deutscher  
Apotheker Verlag

# Chemisch-physikalische Stabilität

- Bei zugelassenen Fertigarzneimitteln muss der Gehalt des Wirkstoffes in der Regel 95-105% des deklarierten Gehaltes betragen
- Für die Haltbarkeitsdauer wird nach anerkannten pharmazeutischen Regeln eine Abnahme des Gehalts um max. 5% bis zum Zeitpunkt der Anwendung akzeptiert -> Gehalt mind. 90% der deklarierten Menge am Ende der Haltbarkeitsdauer
- Treten toxische Abbauprodukte auf, gelten dafür eigene Grenzwerte

# Chemisch-physikalische Stabilität - Einflussfaktoren

- Anfälligkeit des Wirkstoffmoleküls für Hydrolyse, Oxidation, Aggregation, ... an sich
- Lichteinfluss
- Temperatur
- Lösungsmittel
- Konzentration
- Physikalische Belastungen wie Schütteln, Erschütterungen

# Quellen für Stabilitätsdaten

- Informationen des pharmazeutischen Unternehmers (Fachinformation, Gebrauchsinformation, ergänzende Unterlagen)
- Problem: Oft werden seitens der Hersteller nur sehr kurze Aufbrauchsfristen für angebrochene Flaschen und fertige Infusionslösungen angegeben, die in der täglichen Praxis unzureichend sind

*Haltbarkeit nach Öffnen des Behältnisses und nach Herstellung der gebrauchsfertigen Infusionslösung:*

Die durch Verdünnen von 5-Fluorouracil Lösung hergestellten gebrauchsfertigen 5-Fluorouracil-Lösungen sind unter Lichtschutz bei Raumtemperatur 48 Stunden stabil.

Einzeldosisbehältnis, Restmenge verwerfen!

Verdünnungen von Carboplatin Hikma in 5%iger Glukoselösung (Endkonzentration: 0,4 bzw. 2,0 mg/ml) sind bei Raumtemperatur unter Lichtschutz 8 Stunden, im Kühlschrank bis zu 24 Stunden stabil.

Carboplatin Hikma enthält keine Konservierungsstoffe.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Falls ein sofortiger Verbrauch nicht vorgesehen ist, liegt die sachgemäße Aufbewahrung der gebrauchsfertigen Zubereitung bzw. des angebrochenen Arzneimittels in der Verantwortung des Benutzers und sollte eine Frist von 24 h bei 2–8°C nicht überschreiten, es sei denn, die Zubereitung hat unter kontrollierten und nachweisbar aseptischen Bedingungen stattgefunden.

# Quellen für Stabilitätsdaten

- Kommentar zur Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung: Aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia, Stand der Revision: 13.11.2019

## 4.3 Haltbarkeit

Die Haltbarkeitsfrist der applikationsfertigen Zubereitungen richtet sich bei Fertigarzneimitteln nach der Fachinformation des Herstellers. Davon abweichende Festlegungen zur physikalischen und mikrobiologischen Haltbarkeit sind durch valide Daten zu belegen. Die Festlegung der Haltbarkeitsfristen liegt in der Verantwortung des Apothekers.

# Quellen für Stabilitätsdaten

- Es kann von den Herstellerangaben abgewichen werden, wenn es plausible Daten zur physikalisch-chemischen Stabilität gibt
- Die Verantwortung liegt dann beim Apotheker
- Die mikrobiologische Stabilität muss bei der Festlegung der Aufbrauchfrist ebenso berücksichtigt werden

# Bewertung von Stabilitätsdaten

- Woran erkennt man valide Daten?
  - Die Physikalische Stabilität sollte sowohl visuell (Farbveränderungen, Präzipitation) als auch subvisuell (nicht-sichtbare Partikel) untersucht werden
  - Möglichst auch Bestimmung des pH Wertes über die Zeit
  - Die Methode zur chemischen Stabilität muss in der Lage sein, das unversehrte Produkt von möglichen Abbauprodukten zu trennen, z.B. HPLC, Kapillarelektrophorese
  - Titrations- oder Spektrophotometrische Methoden sind in der Regel ungeeignet zur Stabilitätsuntersuchung

# Bewertung von Stabilitätsdaten

- Methoden zur chemischen Stabilitätsprüfung sollten nach ICH Q2B validiert sein, inkl.
  - Linearität
  - Wiederfindung
  - Reproduzierbarkeit während des Tages und zwischen unterschiedlichen Tagen
  - Robustheit
  - Eignung zur Stabilitätsanalyse durch beschleunigte Abbauprozesse

# Bewertung von Stabilitätsdaten

- Anzahl der Testansätze: möglichst mehrere Testansätze
- Zeiten der Probenahme: gleichmäßig verteilt über die Untersuchungsdauer, zu Beginn der Untersuchung öfter (z.B. Tag 0, 1, 2, 4, 7, 14,...)
- Verwendetes Fertigarzneimittel: ist die Zusammensetzung identisch (gleiche Salzform, gleiche Hilfsstoffe)?
- Lagerbedingungen entsprechen den Bedingungen in der Praxis bzgl. Behälter, Temperatur, Lichtbedingungen, Lösemittel, Konzentrationsbereich

# Quellen für Stabilitätsdaten

- Originalveröffentlichungen in wissenschaftlichen Zeitschriften (Suche z.B. über pubmed oder google scholar)
- Stabilis 4.0 Datenbank <https://stabilis.org/>
- Stabil Liste („Krämer-Liste“) bzw. ADKA Stabil-Datenbank
- Trissel´s Handbook on injectable drugs
- Eigene Stabilitätsuntersuchungen mit validierter Methode

# Quellen für Stabilitätsdaten

- Warum sind in unterschiedlichen Quellen teils unterschiedliche Daten zur Stabilität zu finden?
- Meist wurde nur ein bestimmter Zeitraum untersucht, da
  - Kein Interesse an längeren Untersuchungen bestand
  - Die eigene mikrobiologische Validierung keine längeren Fristen zulässt

# Chemisch-physikalische Stabilität – Beispiel 5-FU

- Fachinformation Fluorouracil-GRY 50 mg/ml, Stand November 2021

*Haltbarkeit nach Öffnen des Behältnisses und nach Herstellung der gebrauchsfertigen Infusionslösung:*

Die durch Verdünnen von 5-Fluorouracil Lösung hergestellten gebrauchsfertigen 5-Fluorouracil-Lösungen sind unter Lichtschutz bei Raumtemperatur 48 Stunden stabil.

Einzel dosisbehältnis, Restmenge verwerfen!

- Fachinformation 5-FU medac 50 mg/ml, Stand November 2021

Nach Anbruch Rest verwerfen.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

Die Injektionslösung kann mit 9 mg/ml (0,9%) Natriumchloridlösung oder 50 mg/ml (5%) Glukoselösung verdünnt werden. Diese Lösungen sind 24 Stunden bei Raumtemperatur (15–25 °C) haltbar.

# Chemisch-physikalische Stabilität – Beispiel 5-FU

- ADKA Stabil Datenbank (Stand 20.06.2018)
  - Stammlösung: 28 Tage bei Raumtemperatur
  - Infusionslösung: 28 Tage Lichtgeschützt bei Raumtemperatur (bei <math><34\text{mg/ml}</math> auch Lagerung im Kühlschrank (2-8°C) möglich)

# Chemisch-physikalische Stabilität – Beispiel 5-FU

- Stabilis.org, Stand 21.02.2024 (Ausschnitt)

Stabilität der Lösung : Fluorouracil

Icon	Stability	Concentration	Temp	Light	Time	Stability
	▲◆	1.44 mg/ml	23°C	☀️	72	A
	▲◆	1.44 mg/ml	4°C	☀️	72	A
	▲◆	1.5 mg/ml	25°C	☀️	56	D
	▲	5 mg/ml	2-8°C	☀️	91	A
PVC	▲◆	0.5 & 5 mg/ml	25°C	☀️	13	C
PVC	▲◆	0.5 & 5 mg/ml	4°C	☀️	13	C
PVC	▲◆	1 & 10 mg/ml	21°C	☀️	14	C
PVC	▲◆	1 & 10 mg/ml	4°C	☀️	14	C
PVC	▲◆	1.44 mg/ml	23°C	☀️	72	A
PVC	▲◆	1.44 mg/ml	4°C	☀️	72	A
PVC	▲◆	1.5 mg/ml	25°C	☀️	56	D
PVC	▲◆	10 mg/ml	4°C	☀️	30	D
PVC	▲	5 mg/ml	2-8°C	☀️	91	A
PVC	▲	8 mg/ml	-20°C	☀️	79	A+
PVC	▲	8 mg/ml	5°C	☀️	28	A+
PVC	◆	1 & 10 mg/ml	25°C	☀️	72	C
PVC	◆	1 & 10 mg/ml	4°C	☀️	72	C
PVC	◆	10 mg/ml	25°C	☀️	112	D
PVC	◆	10 mg/ml	5°C	☀️	112	D
PVC	∅	25 mg/ml	37°C	☀️	14	A
PVC	∅	25 mg/ml	4°C	☀️	14	A
PVC	∅	50 mg/ml	25°C	☀️	7	A+
PVC	∅	50 mg/ml	33°C	☀️	14	C
PVC	∅	50 mg/ml	37°C	☀️	7	A+
PE	▲◆	1.44 mg/ml	21-22°C	?	48	D

# Chemisch-physikalische Stabilität – Beispiel Melphalan

- Fachinformation Alkeran 50mg, Stand Dezember 2017
  
- Fachinformation Melphalan-ratiopharm 50 mg, Stand Januar 2023

## Haltbarkeit nach Rekonstitution

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung ist begrenzt und die Lösung soll unmittelbar vor der Anwendung hergestellt werden. Die rekonstituierte Lösung (5 mg/ml) muss in weniger als 30 Minuten in den Infusionsbeutel überführt und die verdünnte Lösung innerhalb von 1 Stunde nach der Rekonstitution vollständig verabreicht werden. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn die Anwendung nicht sofort erfolgt, ist der Anwender für die Dauer der Lagerung und die Lagerungsbedingungen des angebrochenen Produktes verantwortlich.

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

In verdünnten Infusionslösungen hat Melphalan nur eine begrenzte Haltbarkeit und die Zersetzungsgeschwindigkeit nimmt bei Temperaturerhöhung rasch zu. Wenn Melphalan bei Raumtemperatur von ca. 25°C infundiert wird, sollte die gesamte Dauer von der Herstellung des Konzentrats zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung bis zur Beendigung der Infusion nicht länger als 1,5 Stunden betragen.

# Chemisch-physikalische Stabilität – Beispiel Melphalan

- ADKA Stabil Datenbank (Stand 20.06.2018)
  - Stammlösung: Unmittelbar nach Rekonstitution mit NaCl 3% oder NaCl 0,9% verdünnen!
  - Infusionslösung: 24 Stunden (NaCl 0,9%), 48 Stunden (NaCl 3%) im Kühlschrank (2-8°C) (Raumtemperatur: 3 Stunden (NaCl 0,9%), 6 Stunden (NaCl 3%))

# Chemisch-physikalische Stabilität – Beispiel Melphalan

- Stabilis.org (Stand 21.04.2024)

Stabilität der Lösung : Melphalan

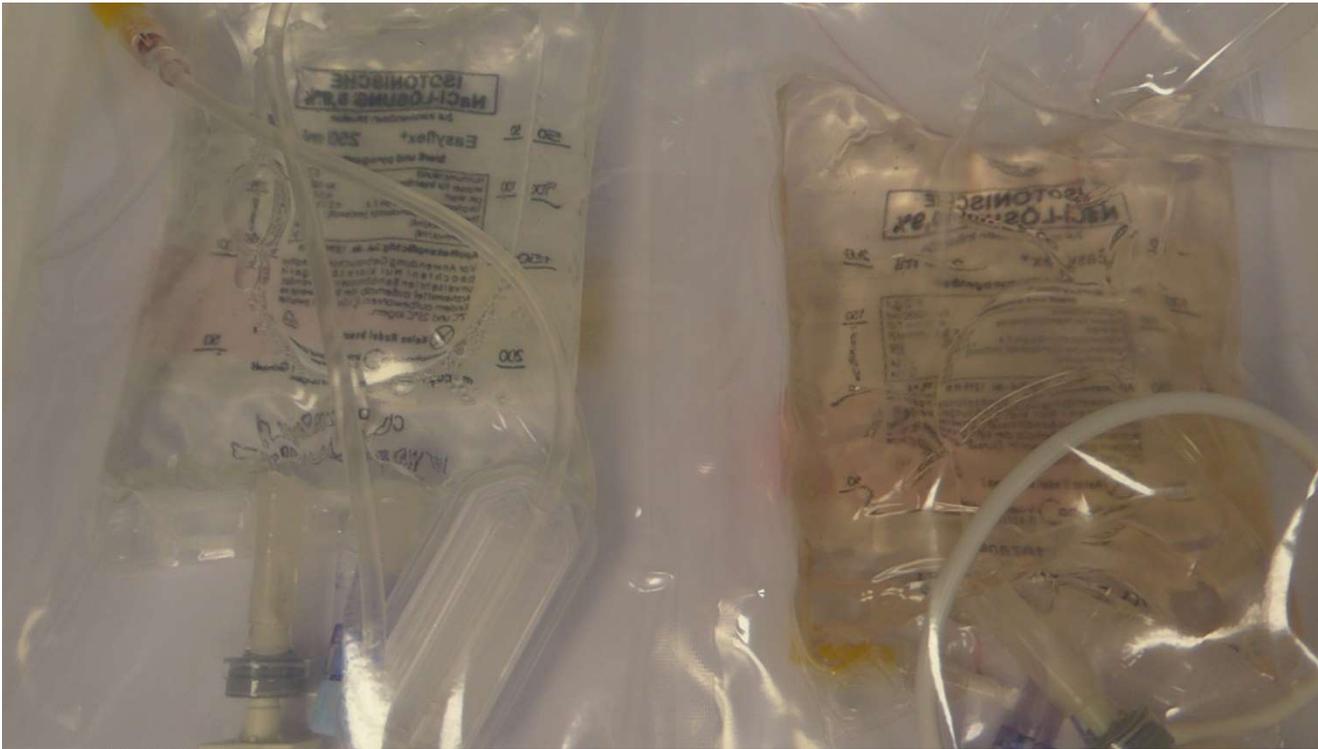
Behälter	Stabilität	Konzentration	Temperatur	Exposition	Dauer	Stabilität
	▲	0,06 mg/ml	23°C	☀	1	A
	▲	0,06 mg/ml	4°C	☀	24	A
	▲	5 mg/ml	23°C	?	6	C
PVC	▲	0,2 mg/ml	-20°C	☀	72	B
PVC	▲	0,2 mg/ml	4°C	☀	6	B
PVC	▲	0,06 mg/ml	23°C	☀	1	A
PVC	▲	0,06 mg/ml	4°C	☀	24	A
PVC	▲	0,2 mg/ml	-20°C	☀	72	B
PVC	▲	0,2 mg/ml	4°C	☀	6	B
PVC	▲	0,5 mg/ml	23-27°C	☀	2	D
PVC	▲	1 mg/ml	23°C	?	1	C
PVC	▲	1 mg/ml	4°C	?	2	C

PVC	▲	1,5 & 2 mg/ml	4°C	?	2	C
PVC	▲	2 mg/ml	2-8°C	☀	24	D
PVC	▲	2 mg/ml	23-27°C	☀	6	D
PVC	▲	4 mg/ml	2-8°C	☀	2	D
PVC	▲	4 mg/ml	23-27°C	☀	8	D
PVC	▲	0,2 mg/ml	-20°C	☀	72	B
PVC	▲	0,2 mg/ml	20°C	☀	12	B
PVC	▲	0,2 mg/ml	23°C	☀	5	B
PVC	▲	0,2 mg/ml	26°C	☀	3	B
PVC	▲	0,2 mg/ml	4°C	☀	48	B
PVC	▲	2 mg/ml	23°C	☀	4	B
PVC	▲	2 mg/ml	26°C	☀	3	B
PE	▲	0,06 mg/ml	21°C 22°C	?	2	C
PE	▲	0,06 mg/ml	23°C	☀	1	A

# Chemisch-physikalische Stabilität – Beispiel Dacarbazin

- Cave: Dacarbazin ist temperaturempfindlich und extrem Lichtempfindlich, und muss daher lichtgeschützt infundiert werden (Lichtschutzbeutel und lichtgeschütztes Infusionssystem)
- Es entsteht ein Abbauprodukt (2-Azahypoxanthin), das die Lösung rosa färbt und für Venenreizungen bei der Applikation verantwortlich gemacht wird (siehe Rote Hand Brief Januar 2020)
- Die Stabilität kann durch die Verwendung einer vorgekühlten Trägerlösung verbessert werden

# Chemisch-physikalische Stabilität – Beispiel Dacarbazin



# Chemisch-physikalische Stabilität – Beispiel Dacarbazin

- Fachinformation Detimedac, Stand August 2023

Haltbarkeit der rekonstituierten Lösung von Detimedac 100 mg (200 mg, 500 mg, 1000 mg):

Eine chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für 48 Stunden bei 2–8 °C unter Lichtschutz nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.

Haltbarkeit der rekonstituierten und weiter verdünnten Lösung von Detimedac 100 mg (200 mg, 500 mg, 1000 mg):

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für 2 Stunden bei 25 °C für die rekonstituierte und weiter verdünnte Lösung in Polyethylenbehältern und für 24 Stunden bei 2–8 °C lichtgeschützt in Polyethylenbehältern sowie in Glasflaschen nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht muss die rekonstituierte und weiter verdünnte Lösung sofort verwendet werden.

# Chemisch-physikalische Stabilität – Beispiel Dacarbazin

- Fachinformation Dacarbazin Lipomed 1000mg, Stand Juni 2022

## Haltbarkeit der rekonstituierten Lösung

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für 8 Stunden bei Aufbewahrung bei Raumtemperatur und vor Licht geschützt sowie für 5 Tage bei Aufbewahrung bei 2 bis 8 °C und vor Licht geschützt nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die rekonstituierte Lösung sofort verwendet werden.

Wenn die rekonstituierte Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Die rekonstituierte Lösung sollte nicht länger als 24 Stunden in einem Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) und vor Licht geschützt aufbewahrt werden, es sei denn, die Rekonstitution hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

## Haltbarkeit der verdünnten Infusionslösung

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für 8 Stunden bei Aufbewahrung bei Raumtemperatur und vor Licht geschützt sowie für 5 Tage bei Aufbewahrung bei 2 bis 8 °C und vor Licht geschützt nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte Infusionslösung sofort verwendet werden.

Wenn die verdünnte Infusionslösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Die verdünnte Infusionslösung sollte nicht länger als 24 Stunden in einem Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) und vor Licht geschützt aufbewahrt werden, es sei denn, die Rekonstitution und die Verdünnung haben unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gesamte Dauer der Aufbewahrung nach dem Öffnen des Arzneimittels 24 Stunden nicht überschreiten.

# Chemisch-physikalische Stabilität – Beispiel Dacarbazin

- ADKA Stabil Datenbank (Stand 04.05.2021)
  - Stammlösung: 48 Stunden im Kühlschrank (2-8°C) unter Lichtschutz bzw. 8 Stunden bei Raumtemperatur
  - Infusionslösung: 48 Stunden im Kühlschrank (2-8°C) unter Lichtschutz bzw. 8 Stunden bei Raumtemperatur

# Chemisch-physikalische Stabilität – Beispiel Dacarbazin

- Stabilis.org (Stand 21.02.2024)

Stabilität der Lösung : Dacarbazine

Behälter	Wasser	Konzentration	Temperatur	Stabilität	Dauer	Code
PE	Blau	10 mg/ml	25°C	☒	15	3266
PE	Blau	10 mg/ml	6-8°C	☒	14	3266
PE	Blau	11 mg/ml	2-6°C	☒	7	1635
PE	Blau	11 mg/ml	20-25°C	☒	96	1635
PE	Grün	0,64 mg/ml	23°C	☒	48	1501
PE	Grün	0,64 mg/ml	4°C	☒	48	1501
PVC	Grün, Rot	1,6 mg/ml	4°C	☒	30	40
PVC	Grün	0,64 mg/ml	23°C	☒	48	1501
PVC	Grün	0,64 mg/ml	4°C	☒	48	1501
PVC	Rot	1,4 mg/ml	2-6°C	☒	168	1635
PVC	Rot	1,4 mg/ml	20°C-25°C	☒	72	1635
PE	Grün	0,64 mg/ml	23°C	☒	48	1501

PE	Grün	0,64 mg/ml	23°C	☒	48	☒	1501
PE	Grün	0,64 mg/ml	4°C	☒	48	☒	1501
?	Grün, Rot	mg/ml	25°C	☒	9	☒	3266
?	Grün, Rot	mg/ml	6-8°C	☒	6	☒	3266

Mentione | Analise

# Stabilität und Kompatibilität bei Parenteralia

## Stabilität proteinogener Arzneimittel

Eva Baum, 22.03.2024



Deutscher  
Apotheker Verlag

# Stabilität proteinogener Arzneimittel

- Bei proteinogene Arzneimitteln gibt es einige Besonderheiten, also bei z.B.
  - Monoklonalen Antikörpern
  - Asparaginasen
  - G-GSF
  - Interleukinen
- Oft empfindlicher als klassische Arzneistoffe, z.B. gegenüber
  - Scherkräften
  - Hitze
  - Kälte (Frost/Gefrier-Tau-Zyklen!)

# Stabilität proteinogener Arzneimittel

- Aufwändigere analytische Untersuchungen aufgrund komplexer Abbauwege
  - Chemische Instabilitäten: Oxidation, Hydrolyse, Proteolyse; Desamidierung, Spaltung von Disulfidbrücken
  - Physikalische Instabilitäten: Veränderung der Tertiär-/Sekundärstruktur, Denaturierung, Aggregation, Adsorption
- Folgen der Instabilität:
  - Abnehmende Wirkung, schlechtere Bindung an Zielantigen
  - Zunahme toxischer Abbauprodukte, v.a. bei Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten
  - Verstärkte Immunogenität durch Aggregation

# Stabilität proteinogener Arzneimittel

- Bei Stabilitätsuntersuchungen von proteinogenen Arzneimitteln sollten mehrere, sich ergänzende Methoden angewandt werden (lt. Europäischer Konsensusgruppe mindestens 3), z.B.
  - Größenausschlusschromatographie (SEC)
  - Ionen-Chromatographie
  - Kapillarelektrophorese
  - Peptidmapping
  - Biologische Aktivitätsmessungen (z.B. ELISA)

# Stabilität proteinogener Arzneimittel

- Untersuchung des Einflusses von mechanischem Stress (Transport!) auf die Neigung zur Partikelbildung/Aggregation in Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern zur Infusion
- Untersuchung des Einflusses der Verwendung silikonisierter Spritzen bei der Herstellung auf die Partikelbildung bei MAKs

Received: 28 February 2023 | Revised: 2 May 2023 | Accepted: 2 May 2023  
DOI: 10.1002/ardp.202300101

FULL PAPER

ARCH PHARM DPhG  
Archiv der Pharmazie

## An exploratory study on the effect of mechanical stress on particle formation in monoclonal antibody infusions

Mona Abdel-Tawab<sup>1,2</sup> | Srijib Banerjee<sup>3</sup> | Roland Kirchner<sup>3</sup> |  
Thomas Wellenhofer<sup>4</sup> | Lukas Hahn<sup>5</sup> | Lorenz Meinel<sup>5</sup> | Ulrike Holzgrabe<sup>5</sup> |  
Manfred Schubert-Zsilavecz<sup>2</sup> | Andreas Seidl<sup>3</sup> | Franz Stadler<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Central Laboratory of German Pharmacists, Eschborn, Germany

<sup>2</sup>Institute for Pharmaceutical Chemistry, Johann-Wolfgang-Goethe University, Frankfurt, Germany

<sup>3</sup>Leucocare AG, Munich, Germany

<sup>4</sup>Bahnhof Pharmacy, Frelassing, Germany

<sup>5</sup>Institute for Pharmacy and Food Chemistry, Julius-Maximilians University, Würzburg, Germany

<sup>6</sup>Foundation for Drug Safety, Munich, Germany

### Correspondence

Mona Abdel-Tawab, Central Laboratory of German Pharmacists, Carl-Mannich-Str. 20, 65760 Eschborn, Germany.  
Email: m.tawab@centrallabor.com

**Funding information**  
Stiftung für Arzneimittel-sicherheit

### Abstract

Monoclonal antibody infusions (mAb-i) are administered for the treatment of various diseases. They are often transported over long distances from the compounding site to the site of administration. However, transport studies are typically carried out with the original drug product but not with compounded mAb-i. To address this gap, the impact of mechanical stress on the formation of subvisible/nanoparticles in mAb-i was investigated by dynamic light scattering and flow imaging microscopy. Different mAb-i concentrations were subjected to vibrational orbital shaking and stored at 2–8°C up to 35 days. The screening revealed that pembrolizumab and bevacizumab infusions show the highest propensity for particle formation. Especially bevacizumab at low concentrations exhibited an increase in particle formation. Because of the unknown health risks associated with the long-term application of subvisible particles (SVPs)/nanoparticles in infusion bags, stability studies carried out in the frame of licensing application procedures should also focus on SVP formation in mAb-i. In general, pharmacists should minimize the time of storage and mechanical stress during transport, especially in the case of low-concentrated mAb-i. Moreover, if siliconized syringes are used, they should be washed once with saline solution to minimize particle entry.

# Chemisch-physikalische Stabilität - Zusammenfassung

- Die Haltbarkeitsdaten der Fach-/Gebrauchsinformation für Anbrüche und Applikationslösungen sind oft für die Praxis wenig tauglich und oft durch die eingeschränkte mikrobiologische Stabilität bedingt
- Wird von den Stabilitätsdaten der Fach-/Gebrauchsinformation abgewichen, trägt der Apotheker die Verantwortung
- Stabilitätsdaten müssen genau auf ihre Plausibilität und Validität geprüft werden
- Bei langer chemisch-physikalischer Stabilität ist die mikrobiologische Validierung limitierend für die Laufzeit

# Stabilität und Kompatibilität bei Parenteralia

## Mikrobiologische Stabilität

Eva Baum, 22.03.2024



Deutscher  
Apotheker Verlag

# Mikrobiologische Stabilität - Definition

- Im Fall von Parenteralia: Erhalt der **Sterilität**, also der Abwesenheit lebensfähiger Mikroorganismen
- Die mikrobiologische Stabilität muss sowohl für Anbrüche, als auch für die fertige Infusionslösung betrachtet werden

# Mikrobiologische Stabilität

- Die meisten zur Herstellung von Parenteralia in der Apotheke verwendeten Fertigarzneimittel sind unkonserviert, und somit nur für eine einmalige Entnahme und Herstellung unmittelbar vor der geplanten Applikation vorgesehen

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Falls ein sofortiger Verbrauch nicht vorgesehen ist, liegt die sachgemäße Aufbewahrung der gebrauchsfertigen Zubereitung bzw. des angebrochenen Arzneimittels in der Verantwortung des Benutzers und sollte eine Frist von 24 h bei 2–8°C nicht überschreiten, es sei denn, die Zubereitung hat unter kontrollierten und nachweisbar aseptischen Bedingungen stattgefunden.

# Mikrobiologische Stabilität

- Was bedeutet „unmittelbar vor der geplanten Applikation“?
  - gemäß BGH-Urteil vom 3. November 1981 – V/ZR119/80 max. 1 knappe Stunde vor Applikation!
- Hintergrund: Risiko der mikrobiellen Kontamination bei Zubereitung auf Station, da dort in der Regel keine kontrollierten/validierten aseptischen Bedingungen vorliegen

# Mikrobiologische Stabilität

- Wie können kontrollierte/validierte aseptische Bedingungen geschaffen werden?

- Qualifizierte Räumlichkeiten inkl. Reinraumtechnik
- Personalvalidierung
- Mikrobiologisches Monitoring inkl. Media Fills
- Mikrobiologische Validierung der Anbrüche und Infusionslösungen

} Stellen Sterilität  
bei Herstellung  
sicher



stellen Erhalt der Sterilität während der Aufbrauchsfrist  
sicher

# Stabilität und Kompatibilität bei Parenteralia

## Mikrobiologische Stabilität von Anbrüchen

Eva Baum, 22.03.2024



Deutscher  
Apotheker Verlag

# Mikrobiologische Stabilität von Anbrüchen

- Werden Anbrüche von Konzentraten oder gelösten Lyophilisaten zur Mehrfachentnahme genutzt, muss die Aufbrauchsfrist festgelegt werden anhand
  - Daten zur chemisch-physikalischen Stabilität (ist bei Konzentraten in der Regel gegeben)
  - Daten zur mikrobiologischen Stabilität aus eigener mikrobiologischer Validierung
- Die Verantwortung liegt beim Apotheker

# Mikrobiologische Validierung von Anbrüchen

- Die Bedingungen der Validierung müssen den Bedingungen in der Praxis entsprechen
  - Steckende Kanüle/steckender Spike?
  - Verschiedene herstellende Personen und verschiedene SWB/LAF
  - Unterschiedliche Tage

# Mikrobiologische Validierung von Anbrüchen

- Es müssen „Worst-Case-Bedingungen“ berücksichtigt werden bzgl.
  - Lagertemperatur
  - Häufigkeit der Entnahme
  - Dauer der Lagerung
  - Mikrobieller Anfälligkeit der Lösung

# Mikrobiologische Validierung von Anbrüchen

Beispiel für eine mikrobiologische Anbruchvalidierung mit einer geplanten  
Aufbrauchfrist von 28 Tagen:

- Als Anbrüche werden 100ml Flaschen CaSo-Bouillon mit Gummiseptum verwendet
- Die Validierung wird für alle in der Praxis verwendeten Entnahmehilfsmittel (Kanüle, verschiedene Spikes) durchgeführt
- An Tag 0 werden analog dem vorgehen in der Routine mit jeder Flasche folgende Schritte durchgeführt

# Beispiel einer mikrobiologischen Anbruchvalidierung

1. Wischdesinfektion des Septums.
2. Setzen des Spikes/ der Kanüle
3. 5ml CASO-Bouillon mit 5ml Spritze entnehmen, Spritze kurz abdrehen, dann wieder aufsetzen und Lösung wieder zuspritzen.
4. 10ml CASO-Bouillon mit 10ml Spritze entnehmen, Spritze kurz abdrehen, dann wieder aufsetzen und Lösung wieder zuspritzen.
5. 25ml CASO-Bouillon mit 50ml Spritze entnehmen, Spritze kurz abdrehen, dann wieder aufsetzen und Lösung wieder zuspritzen.

## Beispiel einer mikrobiologischen Anbruchvalidierung

6. Kanüle mit Combistopper verschließen/ggf. Spike verschließen.
7. Wischdesinfektion der Flasche.
8. Flasche aus SWB entnehmen und beschriften mit Datum (Tag und Monat), Nummer der SWB und Nummer der Flasche 1 bzw. 2.
9. Flasche in sterile Anbruchtüte verpacken und **bei Raumtemperatur** im Vorbereitungsraum lagern.
10. Schritte 1-9 mit 2. Flasche CASO-Boullion wiederholen

An den Tagen 1-4 werden die Anbrüche jeweils in den Herstellungsraum eingeschleust, aus der Anbruchtüte entnommen, beim Einbringen in die SWB wischdesinfiziert und erneut den Schritten 3 bis 9 unterzogen.

# Beispiel einer mikrobiologischen Anbruchvalidierung

➔ Jeder Anbruch wird  $5 \times 3 = 15$  Manipulationen unterzogen

- Die Validierung erfolgt über **3 Wochen** und **an allen in der Routine verwendeten SWB**, wobei jede Woche an jeder SWB durch **unterschiedliche Personen** 2 Anbrüche erzeugt und insgesamt 15x manipuliert werden

➔ bei 3 SWB werden also insgesamt 18 Anbrüche von jeder Sorte erzeugt

# Beispiel einer mikrobiologischen Anbruchvalidierung



# Beispiel einer mikrobiologischen Anbruchvalidierung

- Insgesamt wird jeder der Anbrüche über 28 Tage **bei Raumtemperatur** gelagert
- Danach **Inkubation im Brutschrank über 14 Tage**, Auswertung an Tag 7 und 14
- Zum Abschluss wird als **Positivkontrolle** von den vorinkubierten Nährmedien eine Prüfung auf wachstumsfördernde Eigenschaften mit 6 Testkeimen durchgeführt

# Stabilität und Kompatibilität bei Parenteralia

## Mikrobiologische Stabilität von Infusionslösungen

Eva Baum, 22.03.2024



Deutscher  
Apotheker Verlag

# Mikrobiologische Stabilität von Infusionslösungen

- Werden Infusionslösungen/Injektionslösungen länger als in der Fachinformation angegeben gelagert, muss die Verbrauchsfrist festgelegt werden anhand
  - Daten zur chemisch-physikalischen Stabilität
  - Daten zur mikrobiologischen Stabilität aus eigener mikrobiologischer Validierung
- Die Verantwortung liegt beim Apotheker

# Mikrobiologische Validierung von Infusionslösungen

- Die Bedingungen der Validierung müssen den Bedingungen in der Praxis entsprechen
  - Gleiche Beutel/Flaschen wie in der Routine in unterschiedlichen Größen
  - Ggf. Konnektion der Beutel mit Infusionssystem oder Koppelsystem analog der Routine
  - Verschiedene herstellende Personen und verschiedene SWB/LAF
  - Unterschiedliche Tage
  - Transport der fertigen Zubereitung analog der Routine

# Mikrobiologische Validierung von Infusionslösungen

- Es müssen „Worst-Case-Bedingungen“ berücksichtigt werden bzgl.
  - Lagertemperatur
  - Dauer der Lagerung
  - Mikrobieller Anfälligkeit der Lösung (Glucose 5% als Trägerlösung)
  - Wenn in der Routine Retouren verwendet werden Simulation einer erneuten Beutelmanipulation analog der Routine inkl. erneutem Transport

# Mikrobiologische Validierung von Infusionslösungen

Beispiel einer Validierung der mikrobiologischen Stabilität von Infusionslösungen mit einer geplanten Aufbrauchsfrist von 14 Tagen:

- Es werden aus Glucose 5% Beutel in verschiedenen Größen (100ml, 250ml, 500ml, evtl. 1000ml) Dummies analog der Routineherstellung hergestellt
  1. Alle Materialien werden durch den Zureicher in die SWB eingepeelt.
  2. Etikettieren des Infusionsbeutels mit dem wischdesinfizierten Etikett.
  3. Koppelsystem analog der Routine konnektieren und befüllen.

## Beispiel einer mikrobiologischen Validierung

4. Über den Zuspritzport des Beutels NaCl 0,9% Lösung zuspritzen:
  - 10ml bei 100ml Beutel
  - 20ml bei 250ml Beutel
  - 50ml bei 500ml Beutel
5. Zuspritzport mit Easycap verschließen, Zubereitung einschweißen.

Die Beutel werden als **Transportsimulation** eine Tour lang durch den Kurier mitgenommen und anschließend in der Apotheke bei **Raumtemperatur** gelagert.

## Beispiel einer mikrobiologischen Validierung

- Des Vorgehen wird an **weiteren Tagen** mit **allen Beutelgrößen** durch unterschiedliche Personen wiederholt (Insgesamt 10 Herstellungstage)
- 1 Woche nach der Zubereitung wird bei jedem Beutel zur Simulation einer Retourenverwendung folgende Simulation durchgeführt:
  6. Beutel aus der Einschweißtüte entnehmen, wischdesinfizieren und in SWB einbringen.
  7. Etikettieren mit neuem wischdesinfiziertem Etikett
  8. Desinfektion des Zuspritzports.

## Beispiel einer mikrobiologischen Validierung

9. Über den Zuspritzport des Easyflex Beutels NaCl 0,9% Lösung zuspritzen
  - 10ml bei 100ml Beutel
  - 20ml bei 250ml Beutel
  - 50ml bei 500ml Beutel
10. Zuspritzport mit Easycap verschließen, Zubereitung einschweißen.

Erneute **Transportsimulation**, anschließend Lagerung bei **Raumtemperatur**.

# Beispiel einer mikrobiologischen Validierung

- Jeweils 14 Tage nach der Herstellung werden die Dummy-Beutel einer Sterilitätsprüfung mittels Membranfiltration gemäß Ph.Eur. unterzogen

# Mikrobiologische Stabilität- Zusammenfassung

- Voraussetzung für die Festlegung einer maximalen Aufbrauchsfrist für Anbrüche und Applikationslösungen sind
  - Chemisch-physikalische Stabilität
  - Kontrollierte und validierte aseptische Bedingungen
  - Daten der eigenen mikrobiologischen Validierung

# Fazit

**Kompatibilität** und **Stabilität** sind **Voraussetzung** bei der Herstellung und Applikation einer **wirksamen und sicheren Arzneimitteltherapie!**

**Vielen Dank für die  
Aufmerksamkeit!**

**Fragen?**