

Herstellung endsterilisierter Zubereitungen

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

Dr. Theresa Pröll



Deutscher
Apotheker Verlag

Potenzielle Interessenkonflikte

Abhängige oder ehrenamtliche Beschäftigungen

[„keine“]

Honorare

[„keine“]

Finanzielle Unterstützung für wissenschaftliche Tätigkeiten und Patentanträge

[„keine“]

Sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen

[„keine“]

Beratungstätigkeit

[„keine“]

Gutachtertätigkeit

[„keine“]

Unternehmensbeteiligungen

[„keine“]

Sonstige Interessenkonflikte

[„keine“]

Ich versichere, mit dieser Fortbildungsmaßnahme keine werbenden, kommerziellen und/oder ideologischen Absichten zu verfolgen.

Herstellung endsterilisierter Zubereitungen

Agenda

- Kurzpräsentation: Herstellung in Erlangen
- Stellenwert der Herstellung endsterilisierter Zubereitungen
- Gesetzliche Grundlagen und Leitlinien
 - Ph.Eur./DAB
 - ApoBetrO
 - Leitfaden/Leitlinien ADKA,BAK, EU-GMP
- Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen
- Equipment
- Dokumentation

Herstellung endsterilisierter Zubereitungen

Kurzpräsentation: Herstellung in Erlangen



Herstellung endsterilisierter Zubereitungen

Aktueller Stand

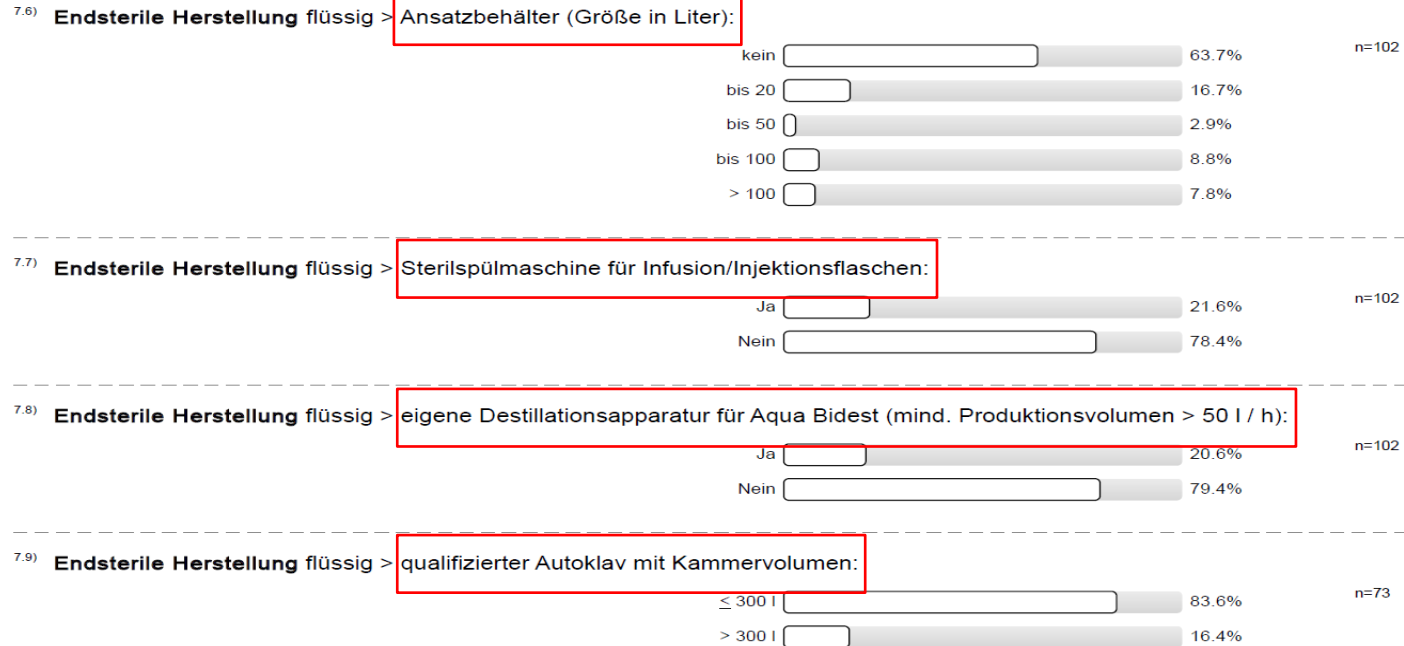
Stand der Herstellungsmöglichkeiten endsterilisierter Zubereitungen in deutschen Krankenhausapotheken:

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

Herstellung endsterilisierter Zubereitungen

Aktueller Stand

Ergebnisse:



Herstellung endsterilisierter Zubereitungen

Warum noch herstellen?

❖ Alleinstellungsmerkmal

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

Beispiele:

- Natriumbenzoat-Infusionslösung 10 % zur Anwendung bei seltenen Stoffwechselerkrankungen bei Kindern (Harnstoffzyklus-Defekte)
- Nephroprotektive Lösung (Arginin/Lysin-Infusionslösung) zum Schutz der Niere bei Radiochemotherapie
- NaCl-Lösung 20 % zur Spülung von Leberzysten bei Echinococcosis (Fuchsbandwurm)

Herstellung endsterilisierter 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)

Beispiele:

- Clonidin 1,5 mg /50 ml Injektions-Lösung
- Magnesiumsulfat 10 %, 50 ml Injektions-Lösung
- Ropivacain 0,2 %, 500 ml Lösung zur intrathekalen Anwendung

Herstellung endsterilisierter Zubereitungen

Warum noch herstellen?

❖ Geldersparnis

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

Beispiele:

- Methoxypsoralen 0,02 % Lösung (Uvadex)
- Polihexanid 0,04 % Spüllösung 250 ml (Serasept)

Herstellung endsterilisierter Zubereitungen

Warum noch herstellen?

❖ Überbrückung von FAM-Lieferengpässen

Beispiele:

- Midazolam-HCl 2 % Injektions-Lösung 50 ml
- Sufentanil Injektions-Lösung
- Ibuprofen-Säfte
- Amoxicillin-Suspension

Reuters.com

Rechtliche Grundlagen

Europäisches Arzneibuch/Pharmacopoea Europaea (Ph.Eur.)

- **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 der Ausgangsstoffe, Zwischenprodukte und Fertigarzneimittel inklusive der 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)



- **Gesetzescharakter** (durch das AMG ermächtigt)
- entspricht dem aktuellen **Stand der Wissenschaft und Technik.**
- **Einheitliche Vorgaben für die Qualität** der Arzneimittel in Deutschland bezüglich der Ausgangsstoffe, Zwischenprodukte und Fertigarzneimittel inklusive der Testungen und Testverfahren

Nur Stoffe, die nicht im Ph.Eur. aufgeführt werden, 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 Injektions-/Infusionszubereitungen
- Pulver zur Herstellung von Injektions-/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:

- Injektions-/Infusionsflaschen
- Beutel
- Spritzen

Material:

- Glas:
 - Glasart I :Borosilikat-Glas, hohe hydrolytische Resistenz, keine pH Verschiebung
 - Glasart II: Natron-Kalkgläser oberflächenvergütet (NH₄Cl) mittlere hydr. Resistenz
- *Kunststoff:*
 - *Polypropylen*
 - *Polyethylen*
 - *Polyvinylacetat*
 - *Copolymere*



Quelle: Zscheile und Klingner



Quelle: Gerresheimer



Quelle: Nündel

Primärpackmittel

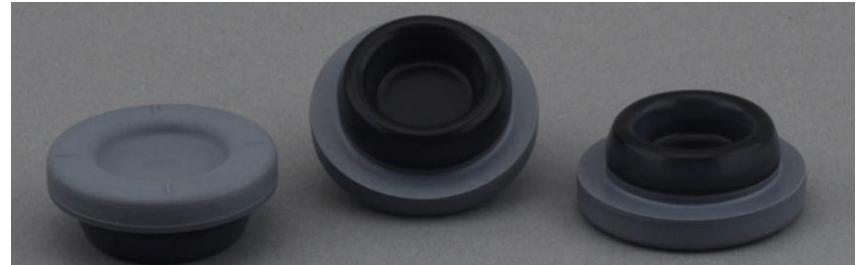
Verschlüsse:

➤ Stopfen:

- Brombutylstopfen
- Fluorotec Stopfen

➤ Bördelkappen:

- Ganzabriss-Kappen
- Flip-Off Kappen



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

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 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

Wasser für Injektionszwecke als Bulk

Definition:

Wird unter Bedingungen gelagert und verteilt, die ein **Wachstum von Mikroorganismen verhindert und jede weitere Kontamination ausschließen**

Prüfungen:

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

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 auf Bakterien-Endotoxine und Sterilität entspricht.

Die Substanz muss frei von Zusatzstoffen sein.

Rechtliche Grundlagen

Ausgewählte Ph.Eur. Monographien

❖ Monographie Parenteralia: 0520

Prüfungen:

- **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 Allgemeinen Text 5.1.10 angegeben.)
- **Sterilität (2.6.1):** Die Zubereitungen müssen der Prüfung entsprechen
- **Partikelkontamination – Nicht sichtbare Partikeln (2.9.19)/sichtbare Partikel (2.9.20):** Bei Zubereitungen zur Anwendung am Menschen müssen Infusions- und Injektionszubereitungen der Prüfung entsprechen.

Rechtliche Grundlagen

Ausgewählte Ph.Eur. Monographien

Prüfung auf fiebererzeugende Stoffe (Pyrogene):

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

➤ **2.6.8 Prüfung auf Pyrogene (bis 07.2025)**

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 α), Interleukin-1 beta (IL-1 β) 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.

Verwendet wird das Amöbozyten-Lysat vom Pfeilschwanzkrebs

→ 3 Verfahren:

- Gelbildungsmethode (Gelbildung)
- Turbidimetrische Methode (Trübung)
- Methode mit Chromogen (Färbung)



Quelle: infosperber

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.

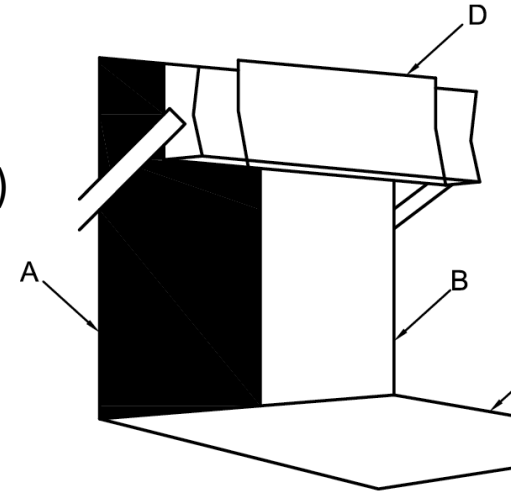
- **2.9.19 Partikelkontamination – Nicht sichtbare Partikel**
 - 2 Methoden: 10 µm/ 25 µm
 - Methode 1 (Partikelzählung durch Lichtblockade)
 - Methode 2 (Partikelzählung unter dem Mikroskop)

Rechtliche Grundlagen

Ausgewählte Ph.Eur. Monographien

Partikelkontamination:

- **2.9.20 Partikelkontamination – sichtbare Partikel**
visuelle Bewertung sichtbarer Partikel (ab 50 bzw. 100 μm)



Quelle: Ph.Eur.

Rechtliche Grundlagen

Apothekenbetriebsordnung (ApoBetrO)

❖ § 35 Herstellung von Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung

Im Qualitätsmanagementsystem nach § 2a sind insbesondere **Festlegungen zu treffen:**

- zu den Arzneimitteln sowie den primären Verpackungsmaterialien
- zur **Kalibrierung, Qualifizierung**, Wartung und Reinigung der Ausrüstungen und des Herstellungsraums
- zur **Validierung** der Prozesse, Methoden und Geräten
- zu den **Hygienemaßnahmen** sowie zum hygienischen Verhalten des Personals am Arbeitsplatz und
- zur Art der **Schutzkleidung** für die Arzneimittelherstellung

Leitlinien der ADKA/PIC/S:

< Zurück zur Übersichtsseite

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

Stand der letzten Änderung: 2.6.2016

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



PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION
PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME

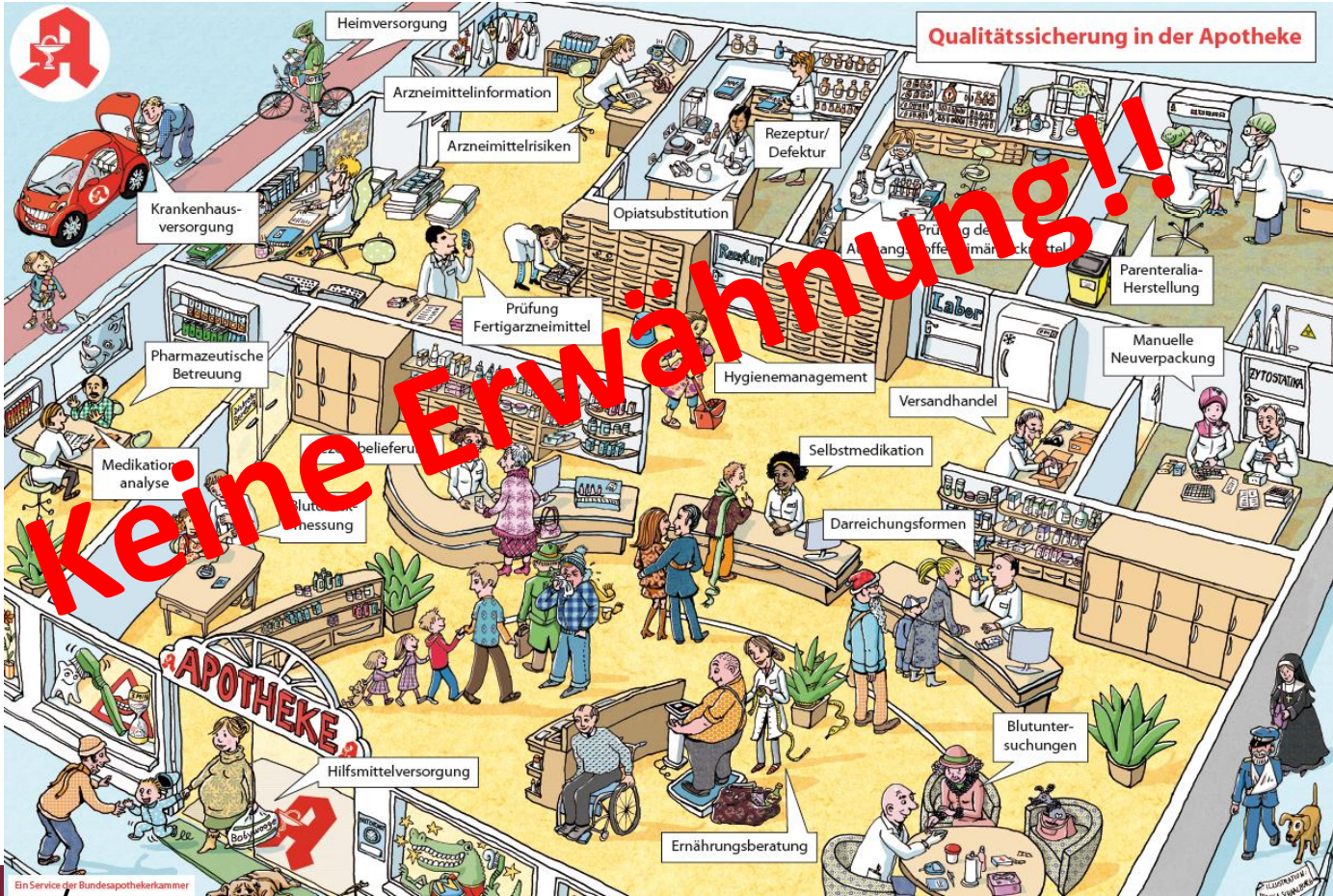
PE 010-4
1 March 2014

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

DA

Deutscher
Apotheker Verlag





Qualitätssicherung in der Apotheke



EU GMP Leitfaden

Allgemeine GMP-Anforderungen (Good Manufacturing Practise)

Anforderungen an die Räumlichkeiten:

- 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 ³ (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 A

Klassen C: Abfüllung endzusterilisierende Produkte

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

EU GMP Leitfaden

Allgemeine GMP-Anforderungen (Good Manufacturing Practise)

Anforderungen an das Personal:

- Angemessene Personalhygiene/Betriebshygiene
- Reinheitsklassenspezifische Arbeitskleidung
- Einhaltung der Regeln zum Betreten von Produktionsbereichen, inkl. Ein- und Ausschleusen von Materialien und Werkzeugen

- Partikelarmes Arbeiten
- Vermeidung von unnötigem Kontakt der Personen mit offenem Produkt oder produktberührenden Teilen
- Es dürfen keine Fremdgegenstände/-materialien an oder in offenes Produkt geraten

Ph. Eur. 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.“

Ph. Eur. 5.1.1 Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen

- **Sterilität** ist die Abwesenheit von lebensfähigen Mikroorganismen (Sterilitätssicherheitswert (SAL) 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

Ph. Eur. 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**

Ph. Eur. 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

Ph. Eur. 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, überwachen



Quelle: Sterikon, Dominique Dutscher

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

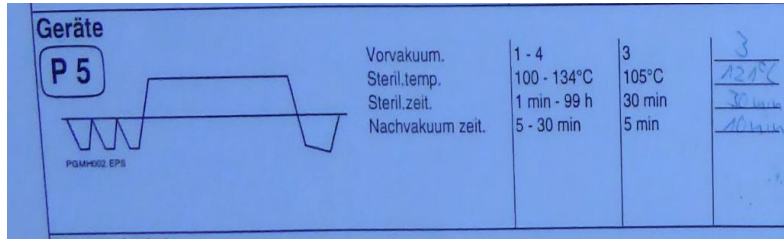
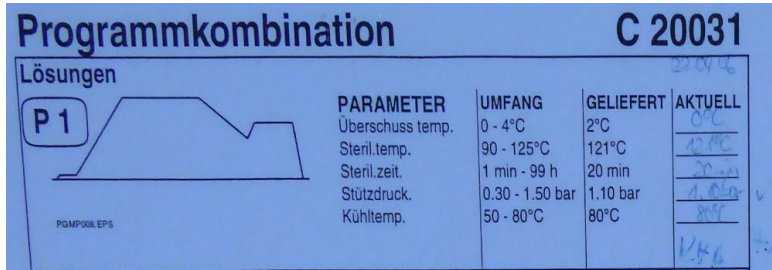
Ph. Eur. 5.1.1 Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen

Dampfsterilisation:



Ph. Eur. 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.# : 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

Ph. Eur. 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, Temperaturindikatoren



Quelle: ThermoFisher

Ph. Eur. 5.1.1 Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen

Membranfiltration: Porengröße max. 0,2 μm

- **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
- **Materialien:** Polyethersulfon (PES), Celluloseacetat (CA), Nylon, Teflon



Quelle: Sartorius, Minisart



Quelle: Fluorodyne, Pall

Ph. Eur. 5.1.1 Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen

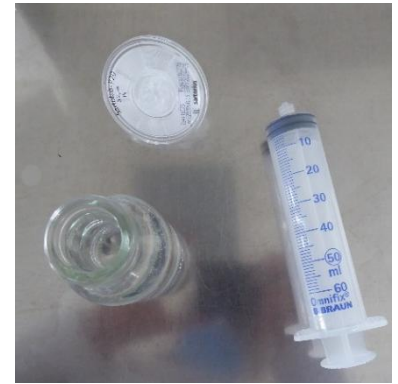
Membranfiltration: Porengröße max. 0,2 μm

➤ Cave!:

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

➤ Testung der Filterintegrität:

- Bubble Point Test (ca. 3,5 bar)

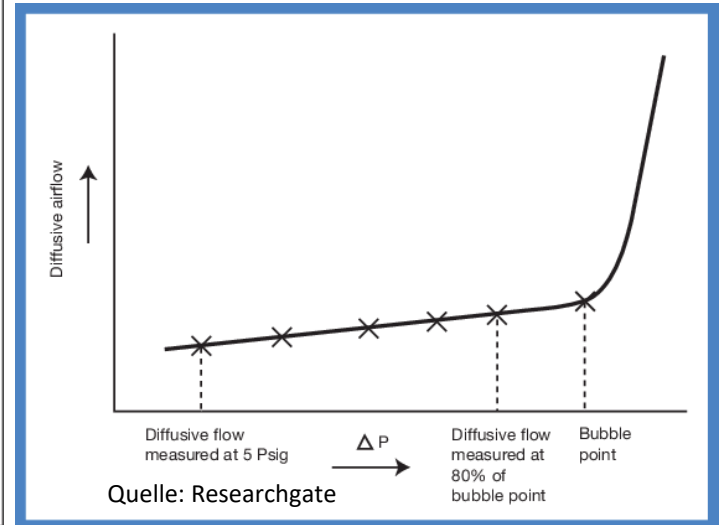
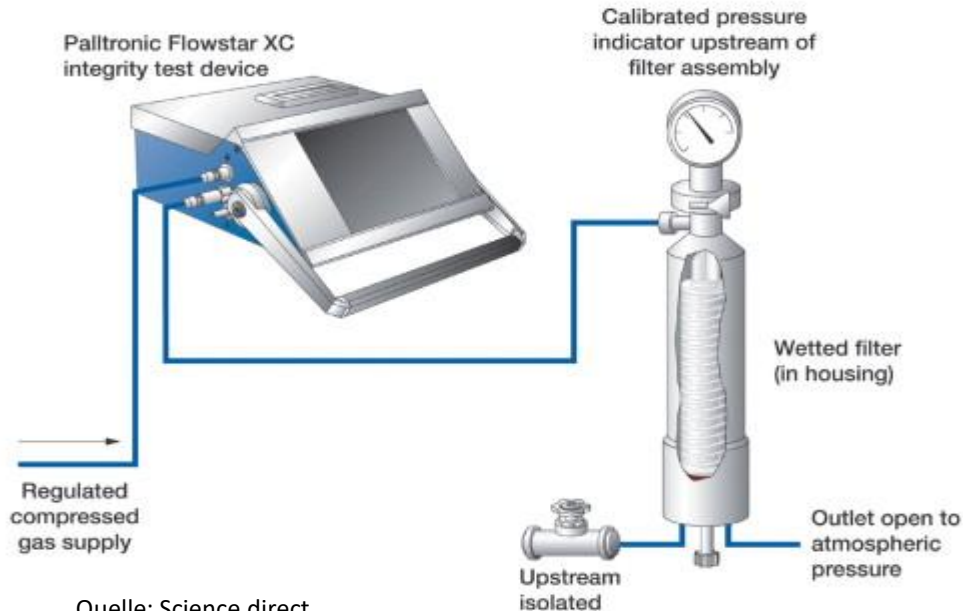


Ph. Eur. 5.1.1 Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen

Membranfiltration: Porengröße max. 0,2 μm

➤ 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

Steril-Spülmaschine:



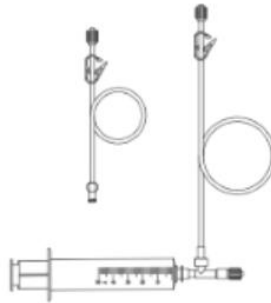
Equipment

Abfüllhilfen:



Quelle: IMF

Medimix Mini Spritzenpumpe



Medimix Vygo Rollenquetschpumpe



Quelle: IMF

Brandt Dispensette

Equipment

Abfüllmaschine: Plümatex T7



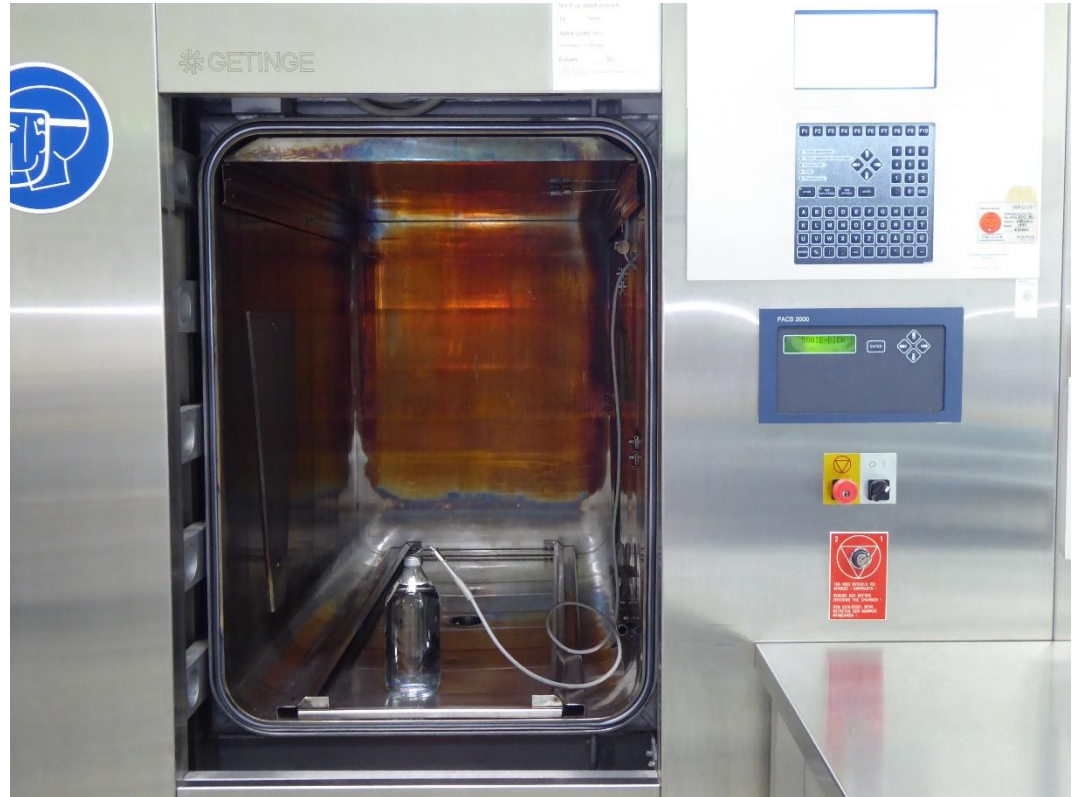
Equipment

Abfüllmaschine: Plümat Abfüllstraße V220



Equipment

Sterilisator - Autoklav



Dokumentation

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

Charge:

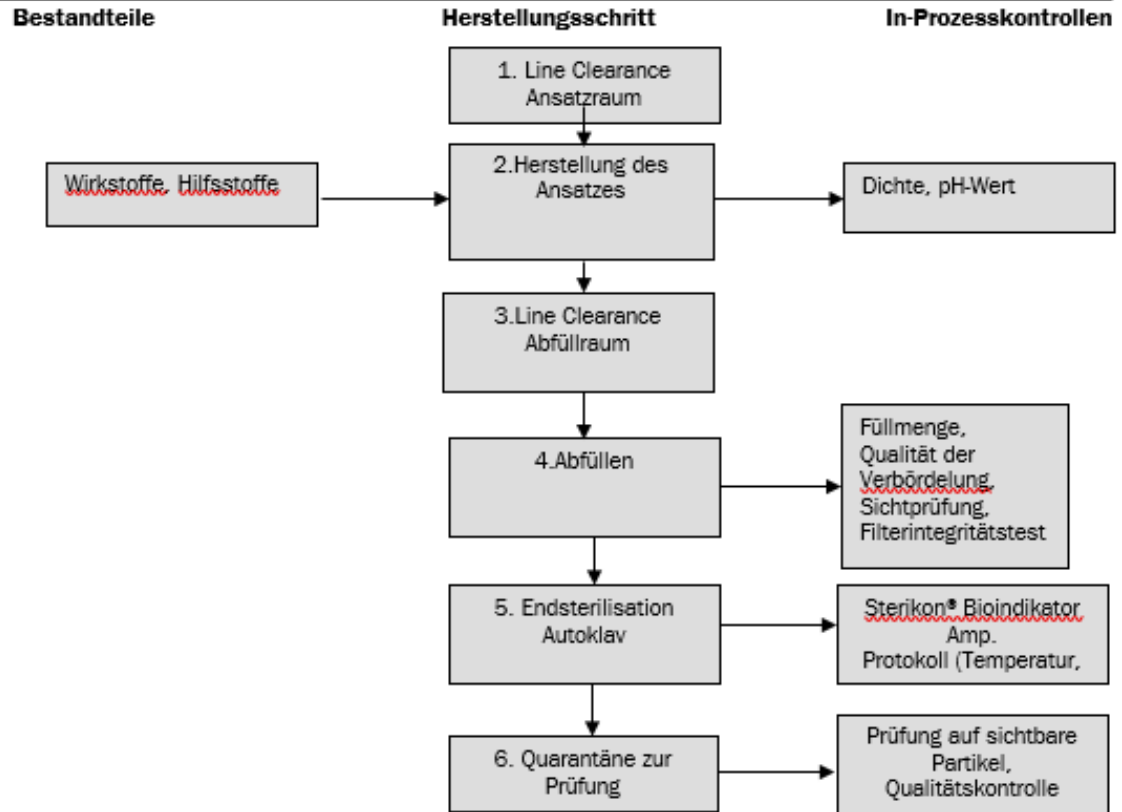
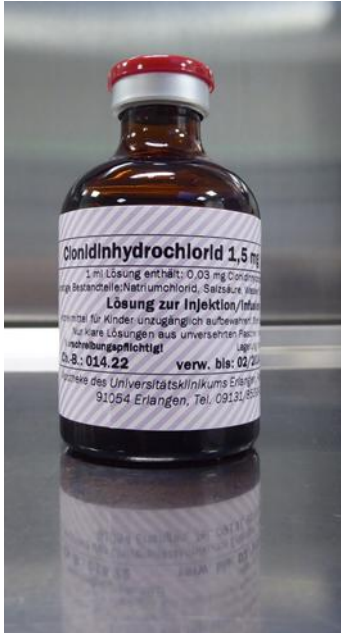
Inhalt:

- **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. Prozessschritt	Name/Bez. Prozessschritt	dokumentiert Seite	Kurzbeschreibung der Abweichung (Angabe der Archivierung)

Herstellung endsterilisierter Zubereitungen



Fast geschafft

Noch Fragen?



Herstellung endsterilisierter Zubereitungen

