

Sterilfiltration

Autor: Raimund Brett, gempex GmbH

Korrespondenz: Raimund Brett | gempex GmbH, Besselstr. 6, 68219 Mannheim | raimund.brett@gempex.com

Zusammenfassung

Bei der Herstellung steriler pharmazeutischer Produkte aus hitzeempfindlichen Ausgangsstoffen ist die Sterilfiltration ein ausschlaggebender Verfahrensschritt. Im Gegensatz zu anderen Sterilisationsmethoden werden die Mikroorganismen hierbei nicht inaktiviert oder abgetötet, sondern entfernt. Wichtige Aspekte im Zusammenhang mit der Sterilfiltration sind die Qualifizierung des Filters, die Validierung des Filtrationsprozesses und die Durchführung von Filterintegritätstests. Sterilfilter müssen vor dem Einsatz sterilisiert werden. Nach Abfüllung einer Charge, spätestens nach einem Arbeitstag, sollte der Sterilfilter entsorgt werden. Bei kleinen Chargen kann eine Wiederverwendung als Vorfilter aus Kostengründen in Betracht gezogen werden, dies setzt aber eine entsprechende Validierung voraus.

Keywords

Sterilisation | Qualifizierung | Validierung | Filterintegritätstests | Annex 1

Die Sterilfiltration ist einer der wichtigsten Verfahrensschritte im Rahmen der aseptischen Herstellung steriler pharmazeutischer Produkte aus hitzelabilen Ausgangsstoffen. Sie wird genutzt, um Partikel – sowohl lebende (Mikroorganismen) als auch nicht lebende – aus Flüssigkeiten und Gasen zu entfernen. Im Gegensatz zu anderen Sterilisationsmethoden werden hierbei die Mikroorganismen nicht inaktiviert oder abgetötet, sondern entfernt.

Im Prozess sind geeignete Vorfilter bzw. Sterilfilter zu verwenden, um die Keimbelastung des Produktes zu kontrollieren und niedrig zu halten. Dies dient dazu, den Erfolg der finalen Sterilfiltration sicherzustellen. Als Sterilfilter werden Filter mit einer Porengröße von nominal 0,2–0,22 µm verwendet. Der Filter muss mit dem Produkt kompatibel sein und der Beschreibung in der Zulassung entsprechen (Punkt 8.79 im EU-GMP-Leitfaden, Annex 1 [1]).

An das Design des Filtrationssystems (Filter inklusive Verbindungen) sollten die folgenden Anforderungen gestellt werden (Punkt 8.82 in [1]):

- kann unter den validierten Prozessparametern betrieben werden (Temperatur, Viskosität, Druck, usw.)
- stellt die Sterilität des Filtrates sicher
- minimiert die Anzahl an aseptischen Verbindungen zwischen dem sterilisierenden Filter und der finalen Abfüllung
- erlaubt die Durchführung notwendiger Reinigungen
- erlaubt die Sterilisation, inklusive „Sterilisation in Place“ (SIP)
- erlaubt eine Integritätstestung des sterilisierenden Filters „in Place“, vorzugsweise als ein geschlossenes System

Qualifizierung und Validierung von Sterilfiltern

Sterilfilter werden üblicherweise anhand ihrer *Porenweite* charakterisiert. Der Porendurchmesser sollte wie schon erwähnt 0,2–0,22 µm betragen. Die angegebene Porenweite ist „nominell“, d. h. die Angabe beruht auf berechneten Werten des Herstellers unter idealen Bedingungen. Somit können sich auch größere Poren im Filtermaterial befinden.

Wichtiger für die Charakterisierung ist das *Rückhaltevermögen*, das durch alle Faktoren des Filtrationsprozesses beeinflusst wird. Im Allgemeinen geht man davon aus, dass der Filtrationseffekt ähnlich einer Siebfunktion ist. Während bei geometrischen, festen Partikeln die Partikelgröße maßgeblich für den Abscheideeffekt ist, treten bei der Filtration von Mikroorganismen noch andere Effekte auf. Mikroorganismen und kleine Partikel werden durch Adsorptionskräfte innerhalb der Poren festgehalten, abhängig von folgenden Faktoren:

- Differenzdruck
- Durchflussrate
- Partikelanzahl
- Oberflächenspannung
- Ionisationsgrad (Adsorption von negativ geladenen Mikroorganismen und bakteriellen Endotoxinen)

Ein sehr wichtiger Punkt ist hierbei der Differenzdruck, der nicht zu einer Deformierung der Mikroorganismen führen darf. Bei einer Deformierung des Mikroorganismus kann dieser porengängig, d. h. hindurchgequetscht werden.

Für die *Sterilfiltration* sind folgende Überlegungen zu berücksichtigen:

- Je größer die Anzahl der Partikel (inklusive Mikroorganismen), desto größer ist die Anzahl der nicht festgehaltenen Partikel.

Das bedeutet, dass der Bioburden-Level starken Einfluss auf die Effektivität der Filtration hat. Damit wird klar, dass der Bioburden (die mikrobielle Belastung der zu filtrierenden Lösung), so niedrig wie möglich sein soll. Die Keimartbestimmung im Monitoring ist wichtig, um die Größe der Keime zu kennen.

- Je geringer der Differenzdruck, desto größer die Wahrscheinlichkeit der Abtrennung von Mikroorganismen.
- Je länger die Verweilzeit eines Organismus in einer Pore, umso sicherer ist sein Festhalten.

Für die *Qualifizierung* und *Validierung* von Filtern sind verschiedene Aspekte zu berücksichtigen. Relevante Hinweise hierzu findet man im Annex 1 [1] (Punkte 8.80 und 8.81) und in der *Guideline on sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container* [2]. Die wichtigsten Aspekte sind in Abb. 1 dargestellt und werden nachstehend kurz erläutert.

- **Fit for Use**
Sicherstellen, dass der Filter alle Anforderungen innerhalb der Prozess- und Produktionsbedingungen erfüllt (bzgl. Temperatur, Druck usw.)
- **Sterilisation**
Sicherstellen, dass die Sterilisationsmethode für den Filter effektiv ist und den Filter nicht beschädigt
- **Stabilität**
Sicherstellen, dass der Filter das Produkt nicht negativ beeinflusst
- **Kompatibilität**
Sicherstellen, dass der Filter durch das Produkt nicht negativ beeinflusst wird und oder das Arzneimittel adsorbiert
- **Extractables/Leachables**
Identifizierung, Quantifizierung und Bewertung der Auswirkung von Bestandteilen, die aus dem Filter in das Arzneimittel übergehen können
- **Rückhaltevermögen**
Sicherstellen, dass der Filter Mikroorganismen aus dem Arzneimittel entfernen kann

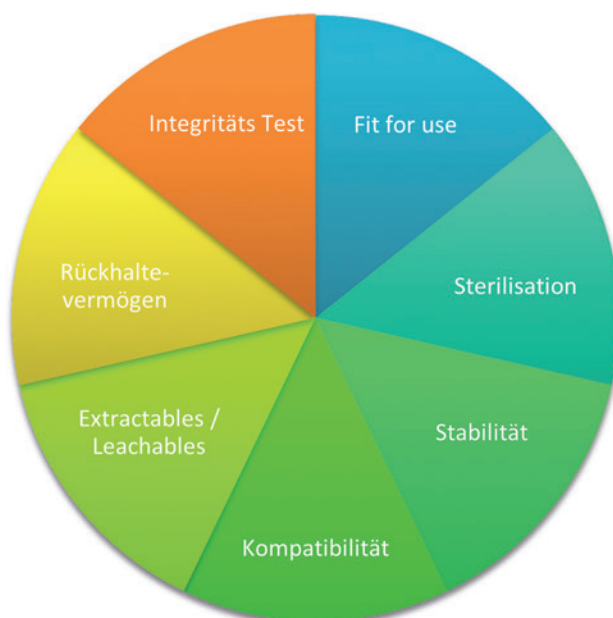


Abbildung 1: Aspekte der Filtervalidierung (Quelle: der Autor).

- **Integritätstest**
Sicherstellen, dass das Rückhaltevermögen des Filters mit einem nicht zerstörenden Test nachgewiesen werden kann (z. B. Bubble Point, Druckhaltetest)

Validierung der Sterilfiltration

Die Validierung der Sterilfiltration (bacterial retention; Punkt 8.84 in [1]) hat in Übereinstimmung mit den relevanten Arzneibuchmethoden zu erfolgen (Punkt 8.83 in [1]). Dabei sind Worst-Case-Bedingungen wie z. B. die Konzentration des Arzneimittels in der Lösung und Matrix-Effekte der Lösung zu berücksichtigen. Welcher Testorganismus bei der Validierung zum Einsatz kommt, sollte gut begründet werden. Die ASTM F8383-005 gibt die Verwendung des Testkeims *Brevundimonas diminuta* für die Validierung des Rückhaltevermögens an. Dieser Keim wird aufgrund seiner geringen Größe und seines Vorkommens in Wassersystemen verwendet. Allerdings ist zu prüfen, ob vorhandene Hauskei-



■ Raimund Brett

ist Principal Consultant bei gempex GmbH und berät Kunden aus der pharmazeutischen und Life-Science Industrie. Seine Schwerpunktthemen sind u. a. die aseptische und sterile Herstellung sowie die Herstellung von festen Darreichungsformen. Zudem führt er Audits bei Rohstofflieferanten und Lohnherstellern durch und gibt Schulungen zu diesen Themen. Er ist geprüfter Industriemeister der Fachrichtung Pharmazie und hielt verschiedene Leitungspositionen inne, darunter das Qualitätsmanagement einer CMO eines Anlagenherstellers. Seit 2015 ist er als Berater tätig.

§ Sterilfiltration von Produkten, die nicht im Endbehältnis sterilisiert werden können

8.85 Zu den Filtrationsparametern, die bei der Validierung berücksichtigt und festgelegt werden sollten, gehören unter anderem:

- i. Die Benetzungsfüssigkeit, die für Filterintegritätstests verwendet wird:
 - Die Wahl der Flüssigkeit sollte sich an der Empfehlung des Filterherstellers oder der zu filternden Flüssigkeit orientieren. Die entsprechende Spezifikation der Prüfung auf Unversehrtheit sollte festgelegt werden.
 - Wird das System mit einer anderen Flüssigkeit als dem Produkt gespült oder seine Unversehrtheit *in situ* geprüft, werden geeignete Maßnahmen ergriffen, um eine nachteilige Beeinträchtigung der Produktqualität zu verhindern.
- ii. Die Bedingungen des Filtrationsprozesses einschließlich:
 - Haltezeit der Flüssigkeit vor der Filtration und Auswirkung auf die Keimbelastung
 - Filterkonditionierung, ggf. mit Flüssigkeit
 - Maximale Filtrationszeit/Gesamtzeit, in der der Filter mit der Flüssigkeit in Kontakt ist
 - Maximaler Betriebsdruck
 - Durchflussmenge
 - Maximales Filtrationsvolumen
 - Temperatur
 - Die benötigte Filtrationszeit für ein bekanntes Volumen an Bulk-Lösung und die bei der Filtration anzuwendende Druckdifferenz

Abbildung 2: Validierung der Sterilfiltration (Quelle: [1], übersetzt durch GMP-Verlag Peither AG).

me nicht bzgl. ihrer Größe einen *Worst Case* darstellen würden. In solchen Fällen wäre der entsprechende Hauskeim zu verwenden.

Die Kenntnis des Bioburden ist aus folgenden Gründen wichtig:

- Ein Filter kann einige Poren haben, die größer sind als die nominale Porenweite, sodass Mikroorganismen einer bestimmten Größe möglicherweise passieren können. Daher ist es wichtig, die Art der Keime zu kennen.
- Man geht davon aus, dass die Wahrscheinlichkeit einer Keimpassage wächst, wenn die Zahl der Organismen in dem zu filtrierenden Material ansteigt, da die Belastung am Filter steigt. Daher ist es wichtig, das Ausmaß der Keimbelastung zu kennen.

Für die Validierung sollte eine Konzentration der Testkeime von 10^7 CFU pro cm^2 Filterfläche im Produkt vorliegen (*Worst Case*). Unter den genannten Umständen sollte die Filtration ein keimfreies Produkt liefern. Der Bioburden muss auch über eine Inprozesskontrolle (IPC) während der Routineproduktion ermittelt werden. Dazu wird eine Probe der Lösung vor dem sterilisierenden Filter entnommen.

Vor dem eigentlichen Test ist zu prüfen, ob das zu testende Produkt für die Validierung eingesetzt werden kann. Ein sogenannter *Viabilitätstest* gibt Auskunft, ob das Produkt eine bakterizide Wirkung hat. Dazu wird eine definierte Anzahl der Testkeime in der Produktlösung über die gesamte Dauer des Filtrationsprozesses inkubiert. Eine Verringerung der Anzahl der Testkeime weist auf eine bakterizide Wirkung des Produktes hin. In diesen Fällen ist z. B. der Einsatz eines Surrogates bei der Filtervalidierung möglich (Punkt 8.84 in [1]).

Der Annex 1 des EU-GMP-Leitfadens [1] nennt unter Punkt 8.85 die *Parameter*, die bei der Validierung berücksichtigt werden sollen (siehe Abb. 2).

Beim Erstellen der *Validierungspläne* ist es wichtig, die Auswirkungen von Extremwerten aller Parameter des Herstellungsprozesses zu berücksichtigen, die die Fähigkeit eines Filters beeinflussen können. Mittels einer *Risikoanalyse* sollten die Worst-Case-Parameter und Variablen identifiziert werden. Die *Risikoanalyse* hilft, die Validierungsanforderungen auf Grundlage des Einflusses auf das Produkt, den Prozess und die einzelnen Systemkomponenten zu kategorisieren. Sie trägt gleichzeitig zur Reduzierung des Gesamtaufwands der Validierung bei.

Über eine Risikoanalyse ist es möglich, einander ähnliche Produkte zu Produktfamilien zusammenzufassen und die Validierung an nur einem Produkt durchzuführen. Dies geht allerdings nur, solange es sich um den gleichen Wirkstoff handelt. Unterschiedliche Wirkstoffe in ähnlicher Formulierung können nicht zusammengefasst werden.

Sterilisation von Filtern

Jeder Sterilfilter bzw. jedes System, das für die Sterilfiltration verwendet wird, muss vor der Benutzung sterilisiert werden. Diese Sterilisation kann sowohl „inline“ (also im eingebauten Zustand) als auch „offline“ in einem Autoklaven erfolgen.

Bei der Sterilisation sind unbedingt die Herstellerangaben zu beachten. Die Sterilisation wird normalerweise bei 121°C durchgeführt, wobei Haltezeiten von 20–30 min angebracht sind. Einige Kerzen lassen sich auch bei 134°C bzw. bei 145°C über 30 min sterilisieren.

Die Filter müssen bei der Sterilisation vollständig vom Dampf durchströmt werden. Wird dies nicht vollständig erreicht, entstehen Luftpolster. An diesen Luftpolstern kann der gesättigte Wasserdampf seine Wirkung nicht entfalten. An diesen Stellen entsteht überhitzter Dampf, der keine vollständige Sterilisationswirkung hat.

Lösungsansätze können sein:

- Bei Sterilisation im Autoklav sind validierte Vorvakuumzyklen unbedingt erforderlich.
- Bei einer SIP müssen Ventile so angeordnet sein, dass die Entfernung der Luftpolster durch Überströmen sicher gewährleistet ist.
- Das Einlegen von Bioindikatoren bei Validierungsläufen ist unbedingt zu empfehlen.

Die Wirksamkeit des Sterilisationsprozesses von Filtern *in situ* wird häufig von Kondensatbildung in der Patrone beeinflusst. Das sich bildende Kondensat blockt die Poren und verhindert ggf. den Dampfstrom durch die benetzte Fläche. In diesem Fall entsteht eine ungleichmäßige Erhitzung des Filters. Die Lösung dafür kann ein langsames Erhitzen sein und die Überprüfung des aufrechterhaltenen Dampfdruckes am Auslass.



Sterilfiltration von Produkten, die nicht im Endbehältnis sterilisiert werden können

8.87 Die Unversehrtheit der sterilisierten Filtereinheit sollte durch eine Prüfung auf Unversehrtheit vor der Verwendung (*Pre-Use-Post-Sterilisation-Integrity-Test* oder PUPSIT) überprüft werden. Ein Sterilfilter, der zur Sterilisation einer Flüssigkeit verwendet wird, sollte nach der Verwendung einer zerstörungsfreien Prüfung auf Unversehrtheit unterzogen werden, bevor der Filter aus seinem Gehäuse entfernt wird. Das Verfahren der Prüfung auf Unversehrtheit sollte validiert sein und die Testergebnisse sollten mit der während der Validierung ermittelten Rückhaltefähigkeit des Filters für Mikroorganismen korrelieren. Beispiele für Tests, die verwendet werden, sind der Blasendrucktest (*bubble point test*), der Gasdiffusionstest (*diffusive flow test*), der Wasserintrusionstest (*water intrusion test*) oder der Druckhaltetest (*pressure hold test*). Es ist bekannt, dass ein PUPSIT nach der Sterilisation aufgrund von Prozessbeschränkungen (z. B. Filtration sehr kleiner Lösungsmengen) nicht immer möglich ist. In diesen Fällen kann ein alternativer Ansatz gewählt werden, vorausgesetzt, es wurde eine gründliche Risikobewertung durchgeführt und die Einhaltung der Vorschriften wird durch die Einführung geeigneter Kontrollen erreicht, um das Risiko eines nicht integrierten Filtersystems zu mindern.

Abbildung 3: Filterintegritätstest (Quelle: [1], übersetzt durch GMP-Verlag Peither AG).

Filterintegritätstest

Die Integrität (d. h. Unversehrtheit) des Filters muss *vor und nach* der Verwendung geprüft werden. Diese Forderung findet sich sowohl im Annex 1 des EU-GMP-Leitfadens (siehe Abb. 3) [1] als auch im Europäischen Arzneibuch [3]. Zu beachten ist insbesondere die Forderung des Annex 1 zur Durchführung eines Filtertests am sterilisierten Filter *vor* seiner Verwendung. Dieser als PUPSIT (Pre-Use-Post-Sterilisation-Integrity-Test) bezeichnete Test muss bei der Entwicklung des Filtrationsprozesses berücksichtigt werden. Diese Forderung ist in der Praxis nicht ganz einfach umzusetzen, da die Durchführung des Tests die Sterilität des Filters und des Filtersystems nicht gefährden darf.

Ausnahmen von diesem PUPSIT sind möglich, müssen aber sehr gut begründet und mit einer entsprechenden *Risikoanalyse* dokumentiert werden.

Besteht der sterilisierende Filtrationsschritt aus mehreren Filtern und die Validierung wurde so durchgeführt, um die Sterilität der Flüssigkeit zu erreichen, so wird das System als einzige sterilisierende Einheit betrachtet, und alle Filter innerhalb des Systems sollten nach der Verwendung eine Prüfung auf Unversehrtheit zufriedenstellend bestehen (Punkt 8.91 in [1]).

Die Durchführung des Filterintegritätstests sollte im eingebauten Zustand erfolgen. Bei den auf dem Markt befindlichen Testgeräten ist dies ohne Weiteres möglich.

Auch die FDA [4] fordert die Integritätsprüfung, wobei die FDA den Schwerpunkt auf die Durchführung des Integritätstests nach der Benutzung des Filters legt. Die Prüfung auf Integrität vor der Benutzung bleibt bei der FDA freigestellt.

Wie der Annex 1 des EU-GMP-Leitfadens erwähnt, gibt es mehrere *Testverfahren*, um die Eigenschaften und Funktionsfähigkeit von Membranfiltern zu prüfen:

- Blasendruck-Test (Bubble Point Test)
- Druckhalte-Test (Pressure Hold Test, Decay Test)

Test	Durchführung / Besonderheiten
Bubble Point Test	Der Bubble-Point entspricht dem Druck, der erforderlich ist, um Luft durch die mit Flüssigkeit gefüllten Poren des Filters zu drücken. Dieser Druck ist erkennbar an einem deutlichen Luftblasenstrom, daher der Name. Abhängig ist dieser Druck von der Oberflächenspannung des Filters sowie der Porenweite und dem Benetzungswinkel des Filters. Der Test ist somit auch abhängig vom Filtermaterial und der Porenweite. Für 0,2 µm-Filter liegt der Wert bei ca. 3,4 bis 4,8 bar (Celluloseacetat und Cellulosenitrat). Die Kenntnis des Bubble-Point-Drucks ist wichtig für die Durchführung der Tests für die Gasdiffusion.
Druckhaltetest (Pressure Hold Test)	Beim Druckhaltetest wird die unsterile Seite des Filters mit Druck beaufschlagt (etwa 60 % des Bubble-Point-Drucks). Der Druck muss während 3-5 Minuten gehalten werden (innerhalb einer gewissen Toleranz). Tritt ein Druckabfall auf, so ist das Filtersystem beschädigt (Dichtungen defekt, mechanische Beschädigung des Filters etc.). Dieser Test wird immer mit dem gesamten Filtrationssystem, also Filtergehäuse sowie Zu- und Ableitung durchgeführt. Daher eignet sich dieser Test auch gut für die In-Prozess-Kontrolle (PUPSIT)
Gasdiffusionstest (Diffusive Flow Test / Forward Flow Test)	Beim Forward-Flow Test wird die Diffusionsgeschwindigkeit ermittelt. Dazu wird der Filter mit 80 % des Bubble-Point-Drucks beaufschlagt. Gemessen wird die Geschwindigkeit, mit der die Luft durch die Poren diffundiert.

Abbildung 4: Filterintegritätstests (Quelle: der Autor).

- Gasdiffusions-Test (Diffusive Flow Test, Forward Flow Test)

Die Durchführung und Besonderheiten dieser Testverfahren sind in Abb. 4 beschrieben.

Alle Tests sind in erheblichem Maße von der Oberflächenspannung der Benetzungsflüssigkeit abhängig. Bei Benetzung mit Flüssigkeiten unterschiedlicher Oberflächenspannung, wie Wasser, Alkohol, Desinfektionsmittel o. Ä. werden daher auch unterschiedliche Werte erzielt. Deshalb sollte vorher entschieden werden, ob ein produktspezifischer Integritätstest oder ein Integritätstest mit einem Standardmedium (z. B. Wasser) durchgeführt werden soll. Bei einem produktspezifischen Integritätstest sind die Filterhersteller der direkte Ansprechpartner. Sie entwickeln einen produktspezifischen Bubble-Point-Test.

Verlust an Filterintegrität

Wird der Test nicht bestanden, so kann dies mehrere Ursachen haben:

- Druckschläge (während der Sterilisation oder der Filtration)
- ungeeignete Sterilisationsbedingungen (z. B. Kondensatbildung in der Kerze oder zu hoher Differenzdruck)
- mechanische Beschädigung (z. B. beim Zusammenbau)

Der Grund für das Fehlschlagen eines Filterintegritätstests muss nicht immer ein beschädigter Filter sein. Gründe für einen fehlgeschlagenen Test können ebenso sein:

- nicht richtig gespülte Filter
- nicht vollständig benetzte Filter
- Fehler des Gehäuses

Um solche Fehler auszuschließen, bevor der Filter als defekt eingestuft wird, hat die Parenteral Drug Association (PDA) in ihrem Technical Report No.26 [5] einen *Integrity Test Troubleshooting Guide* etabliert (siehe Abb. 5). Dieser gibt eine hilfreiche Anleitung, um die oben genannten möglichen

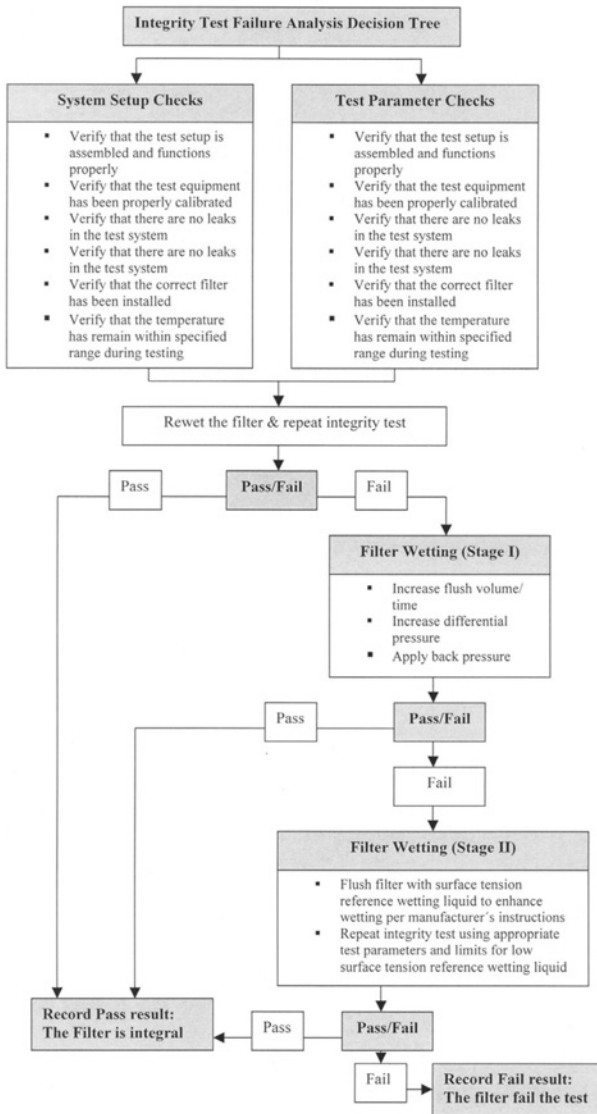


Abbildung 5: Integrity Decision Tree (Quelle: [5]).

Fehler auszuschließen. Die Hersteller der Filter geben in ihren Anleitungen oft einen eigenen *Troubleshooting Guide* vor. Diese sind an die Eigenschaften des spezifischen Filters angepasst.

Wenn ein Filterintegritätstest nach der Filtration fehlschlägt, so ist die Sterilität der hergestellten Charge in Frage gestellt. Als Konsequenz kann die Charge nur vernichtet werden. Das gilt selbst dann, wenn der Sterilitätstest in Ordnung ist. Der Sterilitätstest ist nur eine „Momentaufnahme“ und statistisch nicht aussagekräftig.

Wird ein redundantes Sterilfiltersystem (zwei Sterilfilter in einer Reihe) verwendet, so kann der redundante (also der erste) Filter geprüft werden. Besteht dieser redundante Filter den Filtertest, so kann in Verbindung mit einer Risikobewertung und einer Root-Cause-Analyse die Charge freigegeben werden. Wichtig ist, dass für

die Validierung aber nur ein Filter verwendet wurde (Punkt 8.92 in [1]).

Wiederverwendung von Filtern

Bezüglich der Wiederverwendung von Filtern, die zur finalen Sterilisation eingesetzt werden, ist der Annex 1 des EU-GMP-Leitfadens sehr eindeutig: die Verwendung sollte auf eine Charge und maximal einen Arbeitstag begrenzt sein (siehe Abb. 6).

§ Sterilfiltration von Produkten, die nicht im Endbehältnis sterilisiert werden können

8.94 Sterilfilter für Flüssigkeiten sollten nach der Verarbeitung einer einzigen Charge entsorgt werden und ein und derselbe Filter sollte nicht länger als einen Arbeitstag ununterbrochen verwendet werden, es sei denn, die darüber hinausgehende Verwendung ist validiert worden.

Abbildung 6: Wiederverwendung von Filtern (Quelle: [1], übersetzt durch GMP-Verlag Peither AG).

Die Wiederverwendung des geprüften Sterilfilters als Vorfilter für dasselbe Produkt, um die Keimbelastung zu reduzieren (*Bioburden Reduction*), wäre allerdings möglich, soweit dies validiert worden ist. Diese Validierung muss dann die Reinigung des Filters mit abdecken. Die Reinigung der Filter ist sehr zeitintensiv und bindet hohe Personalkapazitäten. Außerdem besteht die Gefahr einer Pyrogenanreicherung, denn die Endotoxine der nach der erneuten Sterilisation und Abtötung zurückgehaltenen Bakterien werden dabei nicht inaktiviert. Andererseits lassen sich durch die Wiederverwendung von Sterilfiltern Kosten einsparen, vor allem bei der Herstellung kleiner Chargen.

Auszug aus dem GMP-BERATER, Kap. 12 Sterilproduktion (12.E Aseptische Herstellung), GMP-Verlag Peither AG, Schopfheim, www.gmp-verlag.de

Literatur

- [1] European Commission. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products. Brussels, 22. Aug. 2022; https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf
- [2] European Medicines Agency. Guideline on the sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container; https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-sterilisation-medicinal-product-active-substance-excipient-and-primary-container_en.pdf
- [3] Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023. 5.1.1 Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag; 2023
- [4] FDA Guidance for Industry, Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing-Current Good Manufacturing Practice, 2004, Chapter IX Validation of aseptic processing and sterilization, Part B Filtration Efficacy.
- [5] Parenteral Drug Association. PDA Technical Report No. 26, (TR 26). Revised 2008; <https://www.pda.org/bookstore/product-detail/1184-tr-26-sterilizing-filtration-of-liquids>

Die Links wurden zuletzt abgerufen am 2. Sept. 2024.