

Die Einmalspritze als Primärbehältnis?

bei der aseptischen Herstellung



UNIVERSITÄTS**medizin.**

Apotheke, Prof. Dr. Irene Krämer

MAINZ

Definitionen RTA und RTU

- **Ready to administer preparation (RTA)**
a presentation of the medicinal product at the required concentration and volume, **in the final container (syringe, infusion bag or elastomeric device)**, and ready to be administered to the patient.
- **Ready to use preparation (RTU)**
a presentation of the medicinal product at the required concentration in a container. The required volume is **transferred** to a final administration device (syringe, infusion bag or elastomeric device) for administration to the patient

Warum brauchen wir RTU/RTA?

Wegen der Patientensicherheit!

Medication errors regarding reconstitution

- Possible failures in the reconstitution process
 - Reconstitution of the wrong dose
 - Calculation errors leading to administration of the wrong dose and/or at the wrong concentration or rate
 - Incorrect reconstitution (insufficient mixing, incomplete dissolution, use of the wrong diluent)
 - Incompatibility between diluent, infusion, other medicinal products or administration devices
- Risk of microbiological contamination

Risikomanagement bei Injektionen

Risikoreduktion und Kontrolle

- Do not make high risk products, eg potassium solutions, parenteral nutrition in clinical areas
- Make arrangements for provision when pharmacy is closed, eg for parenteral nutrition
- Minimise the time before administration
- Provide **pharmacy support** to clinical areas
- Have an **appropriate pharmacy RTU / RTA product list** (catalogue)
- Specify and monitor the quality of any outsourced RTU products
- Buy RTA's if available

Risk Assessment of Compounded Sterile Preparations

Impact of Risk (product & patient impact)	High	Compounding in <u>cleanroom</u> environment of high microbial growth potential solution (e.g. TPN) by <u>simple</u> process for next day administration	Compounding in <u>cleanroom</u> environment of high microbial growth potential solution (e.g. TPN) by <u>complex</u> process for same-day administration	Compounding of high microbial growth potential solution (e.g. TPN) in <u>uncontrolled</u> environment
	Medium	Compounding in <u>cleanroom</u> environment by <u>simple</u> dilution for administration within a week	Compounding in <u>cleanroom</u> environment of IV bag solution (e.g. saline or dextrose) by <u>complex</u> process for next day administration	Compounding of IV bag solution (e.g. saline or dextrose) in <u>uncontrolled</u> environment for same-day administration
	Low	Compounding in <u>cleanroom</u> environment by <u>simple</u> process for same-day administration	Compounding in <u>cleanroom</u> environment of IV bag solution by <u>complex</u> process for same-day administration	Compounding in <u>uncontrolled</u> environment for immediate administration
		Low	Medium	High
		Probability of Risk (Sterility assurance)		

Charakteristika von RTAs

- Ausgangsmaterialien sind Fertigarzneimittel
(die meisten FAM sind nicht applikationsfertig)
- Art der Vorbereitung/Zubereitung
Rekonstitution
Rekonstitution, die über Angaben in FI hinausgeht
- Formen von RTA's
Applikationsfertige Injektionslösungen in Spritzen
Applikationsfertige Infusionslösungen in Beuteln,
Pumpenreservoirs, etc.

Beispiele für RTA-Spritzen als Fertigarzneimittel

[ABOUT BD](#)[PRODUCTS](#)[CAREERS](#)[CONTACT US](#)[UNITED STATES](#)[LOCATIONS](#)

United States > Saline and Heparin Syringes > Best Clinical Practice

SALINE AND HEPARIN SYRINGES

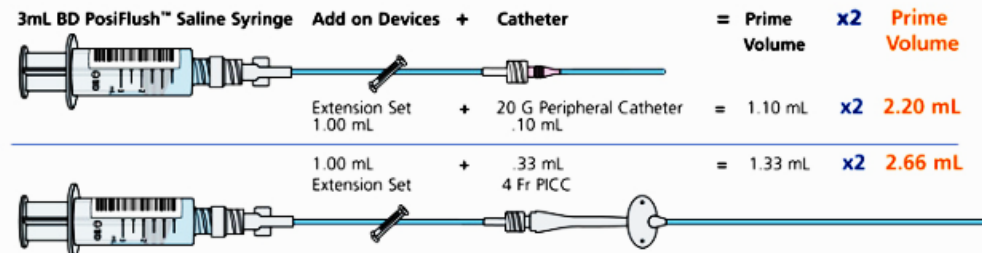
[Products](#)[Best Clinical Practice](#)[Reduce Catheter Damage](#)[Eliminate Reflux](#)[Lower Disposal Costs](#)[Ordering Information](#)[Technical Support](#)[Clinical Education](#)[Contact Us](#)[View Other Medical-Surgical Products](#)

BEST CLINICAL PRACTICE

Designed to Enhance Best Clinical Practice

Flush with the smallest recommended volume

Infusion Nurses Society (INS) recommends that the minimum volume of the final flush solution should be twice the labeled priming volume of the catheter and any added devices.¹

[View priming volume demonstration](#) 

A 3 mL BD PosiFlush Saline Syringe provides more than twice the priming volume recommended.

Beispiele für RTA-Spritzen als Fertigarzneimittel



When Seconds Count:

The Aguettant System® Delivers

SAFETY

No Needle, No Glass, No Latex

Fully compatible standard luer lock connection. No needle, allowing regular waste disposal, not Bio-Hazard waste.

SECURE & STERILE

Terminal Steam Sterilization and Tamper Evident

Tamper evident seal, frangible obturator and top cap. Internally and externally sterile inside blister.

BREAK RESISTANT PLASTIC

Ergonomic & Intuitive

Protective blister packaging. Polypropylene body, transparent, unbreakable.

CLEAR LABELLING

ISO Compliant Identification

Large surface area on blister to clearly identify drug. Dual graduation for visibility from both sides. Label in line with ISO recommendations.

READY-TO-USE

No Preparation Time

Ready-to-use in patients. Pre-assembled plunger.

Beispiele für RTA-Spritzen als Fertigarzneimittel



AAPS PharmSciTech

June 2011, Volume 12, [Issue 2](#), pp 564–572

Development of Biotechnology Products in Pre-filled Syringes: Technical Considerations and Approaches

Authors

[Authors and affiliations](#)

Advait Badkar , Amanda Wolf, Leigh Bohack, Parag Kolhe

Research Article Theme: Sterile
Products: Advances and Challenges in
Formulation, Manufacturing, Devices
and Regulatory Aspects

First Online: [04 May 2011](#)

DOI: [10.1208/s12249-011-9617-y](https://doi.org/10.1208/s12249-011-9617-y)

Cite this article as:

Badkar, A., Wolf, A., Bohack, L. et al. AAPS
PharmSciTech (2011) 12: 564.
[doi:10.1208/s12249-011-9617-y](https://doi.org/10.1208/s12249-011-9617-y)

26

Citations

1

Shares

788

Views

Beispiele für in Apotheken hergestellte RTA-Spritzen



Regulatorische Anforderungen an RTAs

CM/ResAP(2011/2016)

Ph. Eur. 8.0

Preparation and Reconstitution

**High risk
preparations**
EU GMP Guide

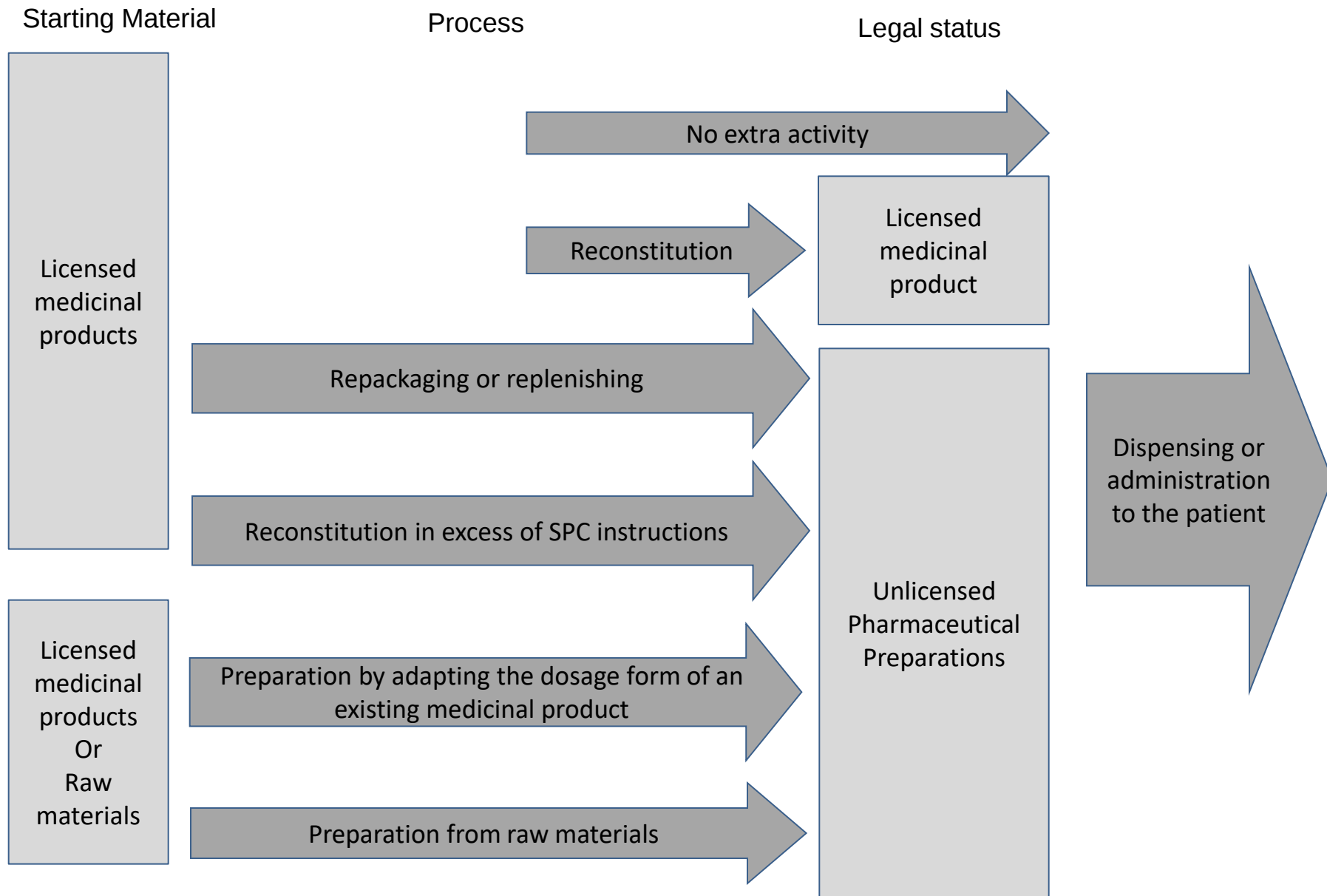
**Low risk
preparations**
**PIC/S PE 10-04
GPP**

Preparationes Pharmaceuticae

**Stock
preparations**
approved/not
approved

**Extemporaneous
preparations**

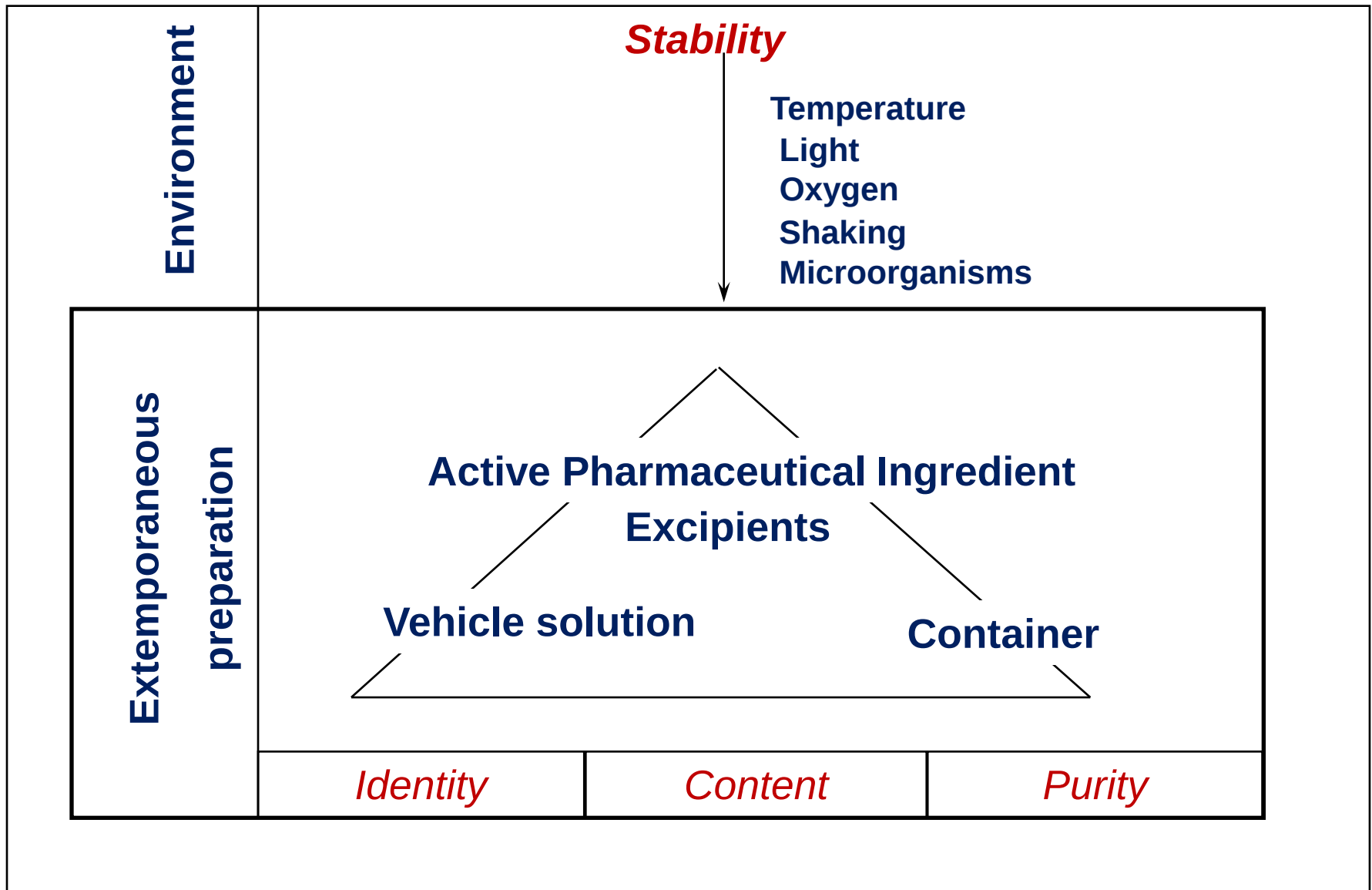
Legal implications



Q: Which analytical parameters have to be addressed designing RTA syringes in your pharmacy?

Ergebnis GERPAC Workshop 2016

Individual patient preparation	Batch preparation (Preferred, depending on shelf-life, max. 3 months)
• Visual inspection (particles, leakage) • QA-System: environment and process • TPN: electrolytes, glucose • (Chemotherapy: concentration)	• Stability • Suitability of container • Visual inspection (particles, leakage) • Concentration, content (samples) • Purity (samples) • Sterility (samples) • QA-System: environment and process



Stabilitätsparameter

- Physikalisch-chemische Stabilität
- **Toxikologische Stabilität**
Zersetzungsprodukte des Arzneistoffs oder des Behältnis bleiben unterhalb der toxikologischen Schwellenwerte
- Mikrobiologische Stabilität

RTA in Einmalspritzen

- Zahlreiche valide Publikationen zur physikalisch-chemischen Stabilität des Wirkstoffs
Umfasst Adsorption/Absorption
- Valide Publikationen zur mikrobiologischen Stabilität
Nährmedienbefüllung, Eintauchen in Farbstofflösungen, mikrobiologisch kontaminierte Lösungen
- Sehr wenige Publikationen zu Leachables bei längerer Lagerung

Einmalspritzen als Primärbehältnisse

- 2-teilige Spritzen
Zylinder und Stempel mit Griffplatte aus PP
Luer lock Ansatz
- 3-teilige Spritzen
Zylinder und Stempel mit Griffplatte aus PP
Dichtung aus Polyisopren
innen silikonisiert
Luer lock Ansatz
- Typische Volumen
1 mL, 2 mL, 5 mL, 10 mL, 20 mL, 50 mL

Anforderungen an Einmalspritzen

- Kompatibilität: Sorption, Leaching
- Lichtschutz
- Dichtigkeit
- Aufwendige Analytik
- Schwierigkeit der toxikologischen Bewertung der Ergebnisse
- Larsson I, Trittler R, Iglesias N. Leachable/extractable issues in a pharmacy setting
Hospital Pharmacy Europe 28 May, 2015

Einmalspritzen und Leaching

- Potentielle Leaching-Produkte
 - Gleitmittel, Antigleitmittel
 - Antioxidantien, Stabilisatoren, Metallionen
 - Oligomeren, nicht umgesetzte Monomeren
- Größenordnung: ppm

- Einfluss der Leachables auf Wirkstoff und Wirksamkeit
- Einfluss der Leachables auf toxikologische Sicherheit

Risikobewertung von Leachables

	Factor	Low Risk	High Risk	Range
Dose-Related	Dosage volume	1 mL	1000 mL	10^3
	Dosage frequency	Once per incident (acute)	Daily (chronic condition)	10^3
Process-Related	Contact area per volume of drug product	Large bag, filter or connector	Small bag	10^2
	Contact time	Minutes (transfer tubing or connector)	Months (storage bag)	10^2
			Total Range	10^{10}

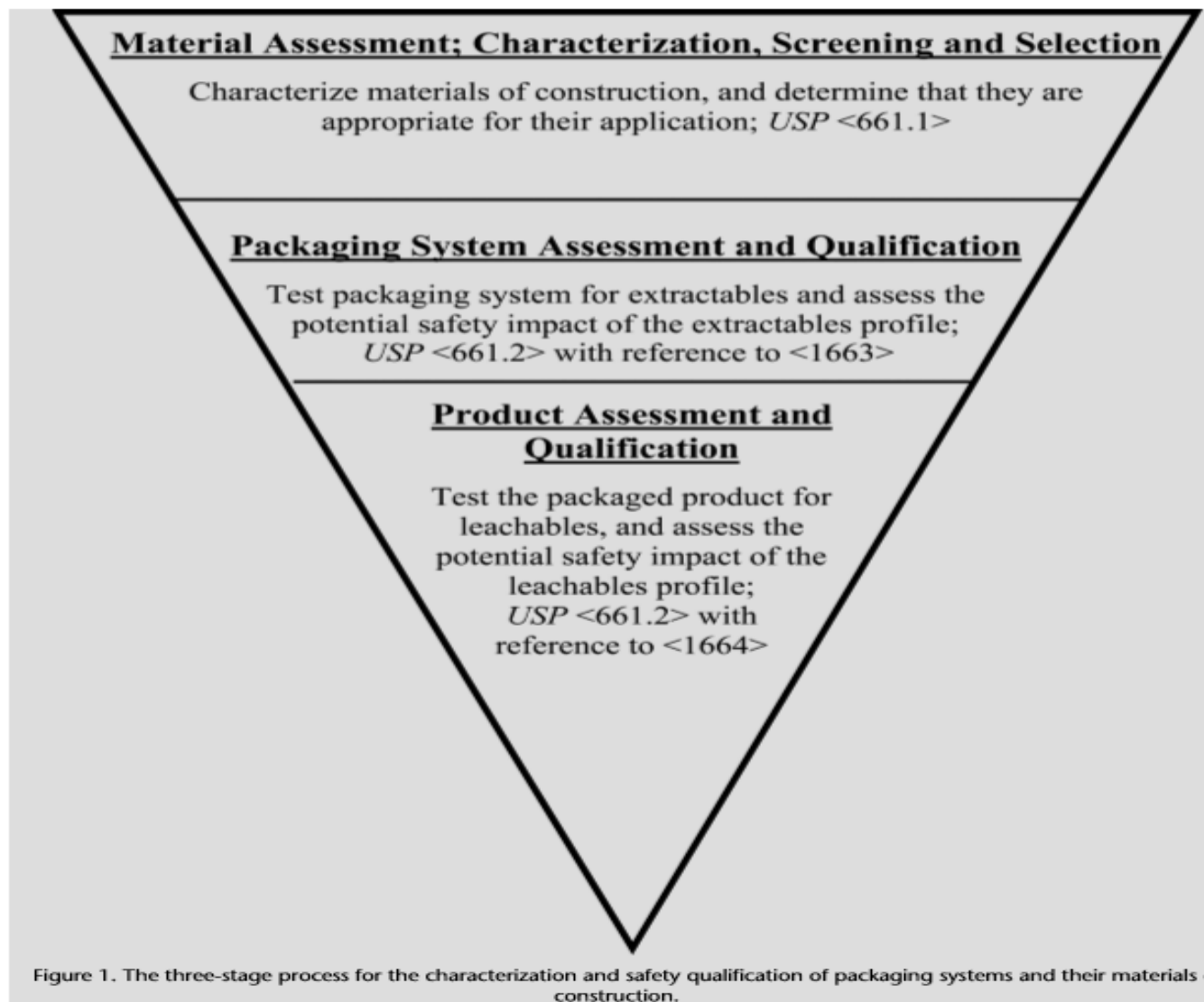
Table 1: Safety concerns for leachables in final products.

Bestwick D, Colton R. Extractables and Leachables from Single-Use Disposables. Bioprocess Int Suppl. 2009;7(1):88-94

USP Safety Qualification of Packaging Systems

1828 <1661> Evaluation of Plastic Packaging Systems / General Information

USP 39



USP <1164>

- *Threshold of Toxicological Concern (TTC)* is a level of human intake or exposure that is considered to be of negligible risk, despite the absence of chemical-specific toxicity data. The TTC approach is a form of risk characterization in which uncertainties arising from the use of data on other compounds are balanced against the low level of exposure.
- *Safety Concern Threshold (SCT)* is the threshold below which a leachable would have a dose so low as to present negligible safety concerns from carcinogenic and noncarcinogenic toxic effects.
- Safety thresholds are derived from **exposure**, e.g. **Total daily intake**

Extraction and leachable studies

Material
characterization
and understanding

Individual part,
material or system

Extraction solvent
and technique often
worst case

Extraction study

Measurement of
probable leachables

Individual design
depending on
application

Can use drug
product or placebo
as solvent

Simulated study

Measurement of
actual leachables

Final drug product
formulation and
packaging

Full product life
time (shelf life + in-
use)

Leachable study



USP <1164> Information sharing

- Chemiker, Toxikologen, Verpackungsingenieure, Technologen etc. müssen eng zusammen arbeiten und sich gegenseitig informieren
- Chemiker und Toxikologen müssen gemeinsam die Leachables evaluieren
- Der Austausch von Informationen zwischen Herstellern des Verpackungsmaterials und des Arzneimittels ist wichtig

Trittler R, Hug M. Leachables. KPH 2015

Methoden

Es wurden mit mehreren unterschiedlichen Chargen von Einmalspritzen verschiedener Hersteller NaCl 0,9% oder Ethanol aufgezogen und bei Raumtemperatur gelagert. Nach verschiedenen Zeiten wurden die UV - Spektren aufgezeichnet und verglichen.

Ergebnisse

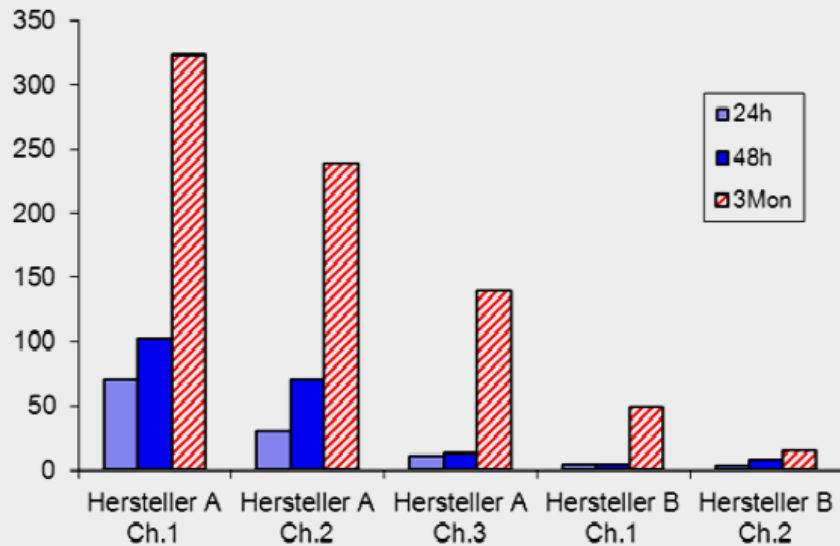


Abb. 1: UV-Absorption bei 270nm von je 5ml 0,9% NaCl nach verschiedener Lagerungszeit in 50ml Perfusorspritzen

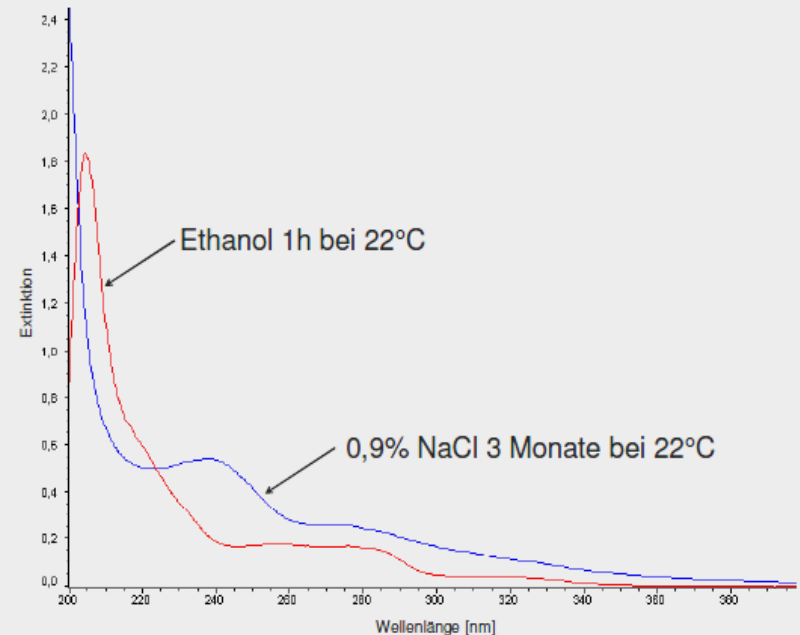


Abb. 2: UV-Spektren bisher unbekannter Leachables nach Lagerung von 0,9% NaCl und Ethanol in 3 teiligen Spritzen

Alternative Primärbehälternisse in Spritzenform

- Syringes made of Cyclo Olefin Copolymer (COC)
- Delivered ready for filling process
- Terminal sterilization after filling possible
- Long-term storage possible
- Siliconized
- Expensive



SCHOTT
glass made of ideas

SCHOTT TopPac®
Polymer Prefillable Syringes

Alternative Primärbehältnisse

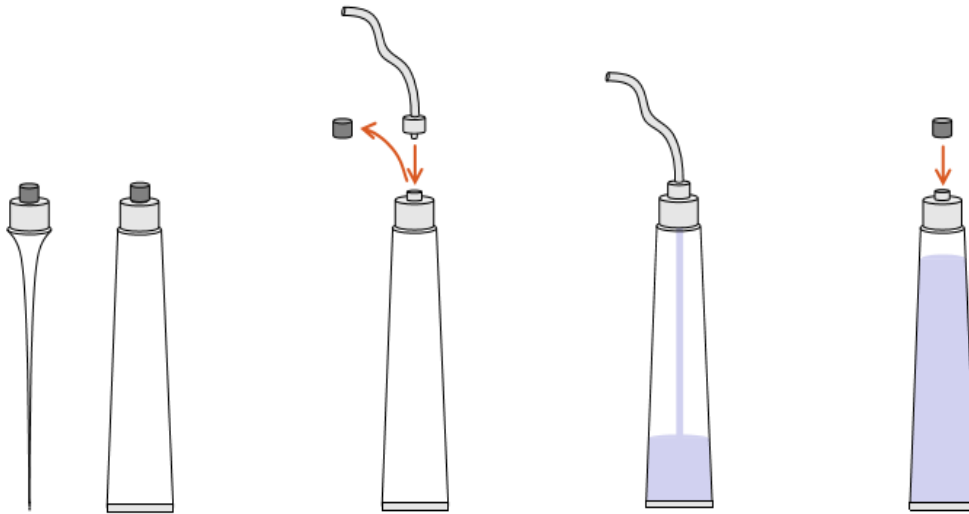
NEOPAC

Firma | The Tube | Innovation | Umwelt | Service | Qualität |

Fleximed® Valve

Ready-to-fill

Abfüllung von Fleximed® für Spitalanwendungen



Auslieferungszustand:

- Verschlossen
- Leer und gequetscht
- Steril
- Schraubdeckel aufgesetzt (evtl. auch separat anlieferbar)

- Schraubdeckel entfernen
- Füllstutzen mit männlichem Luerlock anschliessen

Tube füllen

- Schraubdeckel auf gefüllte Tube aufsetzen
- ggf. einbringen in Sekundärverpackung



NEOPAC
THE TUBE

Parker Prädifa

Weitere Bewertung von Einmalspritzen

- Information/Kooperation mit den Herstellern von Einmalspritzen insbesondere BD, B.Braun Melsungen
 - Informationsaustausch zu Studien von Extractables und Leachables
 - Gemeinsame Risikobewertung von Leachables
- Kooperationsebene
 - EDQM (working party for container material)
 - EAHP
 - Ad hoc Zusammenschluss von nationalen Organisationen von Krankenhausapotheken