

# Fresh Frozen Plasma-Augentropfen (FFP-AT): Ein Herstellprozess im Fluss

Kirstin Reinecke, Marion Sladek, Lena Kaiser, Hendrik Lück

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Dezernat Apotheke, Campus Kiel

ADKA 48. Wissenschaftlicher Kongress 2023, Nürnberg

## Einleitung

Im Rahmen einer Erhaltungstherapie einer Konjunktivitis lignosa bei manifestem Plasminogenmangel sollte 2012 die ambulante Versorgung mit FFP-AT durch unsere Klinikapotheke geprüft werden. Ein Herstellprozess wurde in Zusammenarbeit mit der Transfusionsmedizin und mit Genehmigung der Aufsichtsbehörde designt unter folgender Prämisse: 1) Das aufgetaute Ausgangsprodukt muss zur weiteren Lagerung erneut tiefgefroren werden können.

2) Für den Tagesbedarf bei 2-8° C lagerungsfähig sein. 3) Bis zu 8 h ungekühlt mitgeführt werden können. Hierfür war aufgrund fehlender Daten eine aufwendige Analyse des Prozesses erforderlich.

Unser Herstellungsprozess wurde retrospektiv über 10 Jahre hinsichtlich Analytik und prospektiv hinsichtlich Haltbarkeit und eingesetztem FFP reevaluiert.

## Produktlebenszyklus

### Entwicklungsphase<sup>1</sup>

#### 1. Prozessetablierung:

##### Herstellprozess:

Auftauen des tiefgefrorenen FFP, asept. Portionieren in 1 ml-Einmalspritzen, Einfrieren

##### Kritische Qualitätsattribute:

- 1) Stabilität FFP (Plasminogen = Wirkstoff)
- 2) Sterilität

##### Kontrollstrategie:

- 1) Bestimmung von Plasminogenaktivität direkt nach Portionierung (A) sowie an Tag 1 (B) und von Faktor V und VIII (= Stabilitätsindikatoren)
- 2) Sterilitätsprüfung am Herstelltag

#### 2. Prozessvalidierung:

##### Eingangvalidierung:

- 1) Gemessene Plasminogenaktivitäten waren stabil gegen 1) den Ausgangswert A zu den Meßpunkten B und C, 2) gegen unterschiedliche Lagerungsbedingungen im Anschluss im Kühlschrank über 8 Tage und bei Raumtemperatur (RT) über 24 Stunden; nicht stabil hingegen waren Faktor V und VIII.
- 2) Die Sterilität der eingeschweißten Einmalspritzen blieb nach Lagerung erhalten.

➔ Eine Haltbarkeit von 12 Wochen ab Freigabe wurde festgelegt mit einer Aufbrauchfrist von 8 h nach dem Auftauen.

Revalidierung: Jährlich nach traditionellem Ansatz

### Optimierungsphase

#### 3. Verlängerung der Haltbarkeit:

Zur Optimierung der Wirtschaftlichkeit (längere Herstellintervalle und Vermeidung von Verwürfen) wurde eine Haltbarkeit von 16 Wochen validiert.

#### 4. Fortgesetzte Prozessverifikation:

Trendanalyse: Die Plasminogenaktivitätsbestimmungen (A und B) von 04/14 bis 06/21 lagen zu 93,3% innerhalb des Referenzbereiches der Norm<sup>2</sup> (77-149 %). Nur 4 von 60 Herstellungen (6,7%) lagen darunter. Die Abweichungen von Erst (A)- und Folgemessung (B) streuen wenig (MD 0,3%). Somit erwies sich unser Herstellprozess als robust.

#### 5. Anpassung des Herstellungsprozesses:

- 1) Am Herstellungstag wird nur noch der Sterilitest durchgeführt. Plasminogenaktivität und Faktor V/VIII-Messung (bedeutungslos für Therapie der Konjunktivitis lignosa) werden nicht mehr bestimmt.
- 2) Die jährliche Revalidierung wird auf eine kontinuierliche Prozessverifikation anhand von Rückstellmustern umgestellt.

#### 6. Erweiterung der Produktpalette für FFP:

Die initiale Spezifikation bezog sich auf das aus Vollblutkonserven gewonnene FFP des UKSHs. Aufgrund zunehmender Verknappung von Blutprodukten stand häufig nur kurz haltbares FFP zur Verfügung, was zu großen Verwürfen bei der Herstellung und engeren Herstellintervallen führte. Deshalb finden FFP-Präparate anderer Hersteller bzw. unterschiedlicher Herstellverfahren Verwendung. Die Risikoanalyse zeigte, dass diese Unterschiede (hinsichtlich Zusammensetzung der zugesetzten Stabilisatorlösung und dem Gehalt an gerinnungsaktivem Humanplasma) keinen Einfluss auf den therapeutischen Effekt des Produktes haben.

## Fazit

Mit den Erkenntnissen aus der Produkt- und Prozessentwicklung und der anschließenden Optimierung konnte ein Lebenszyklusmodell einer Arzneimittelherstellung in der Klinikapotheke gezeigt werden. Der Herstellprozess konnte aufgrund der Verlängerung der Haltbarkeit und der erweiterten Produktpalette ökonomisiert werden.

### Quellen:

- <sup>1</sup>ADKA Poster 2014: Portionierung von Fresh-Frozen-Plasma zur Anwendung am Auge bei der Behandlung von lignöser Konjunktivitis eines Kindes  
<sup>2</sup>Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie)

