



Apotheek Haagse Ziekenhuizen

Samen voor betere farmaceutische zorg

## Onzuiverheden

*Geen zuivere koffie, hoe gaan we er mee om in ons eindproduct;  
mogelijkheden en kwantificatie?*

# AHZ – Quality Control

- QC
  - Ca. 20 analisten
  - Interne en externe analyse
- Bestaande actieve stoffen
  - Variatie in sterkte
  - Diverse verpakkingen
  - Voorraadproducten

*Productie proces  
Degradatie actieve stof*

*Gevolg: onzuiverheden*

## *Onze producten:*

*Cefazoline*

*Sufentanil*

*Protaminesulfaat*

*Oxytocine*

*Noradrenaline*

*Enzovoort....*

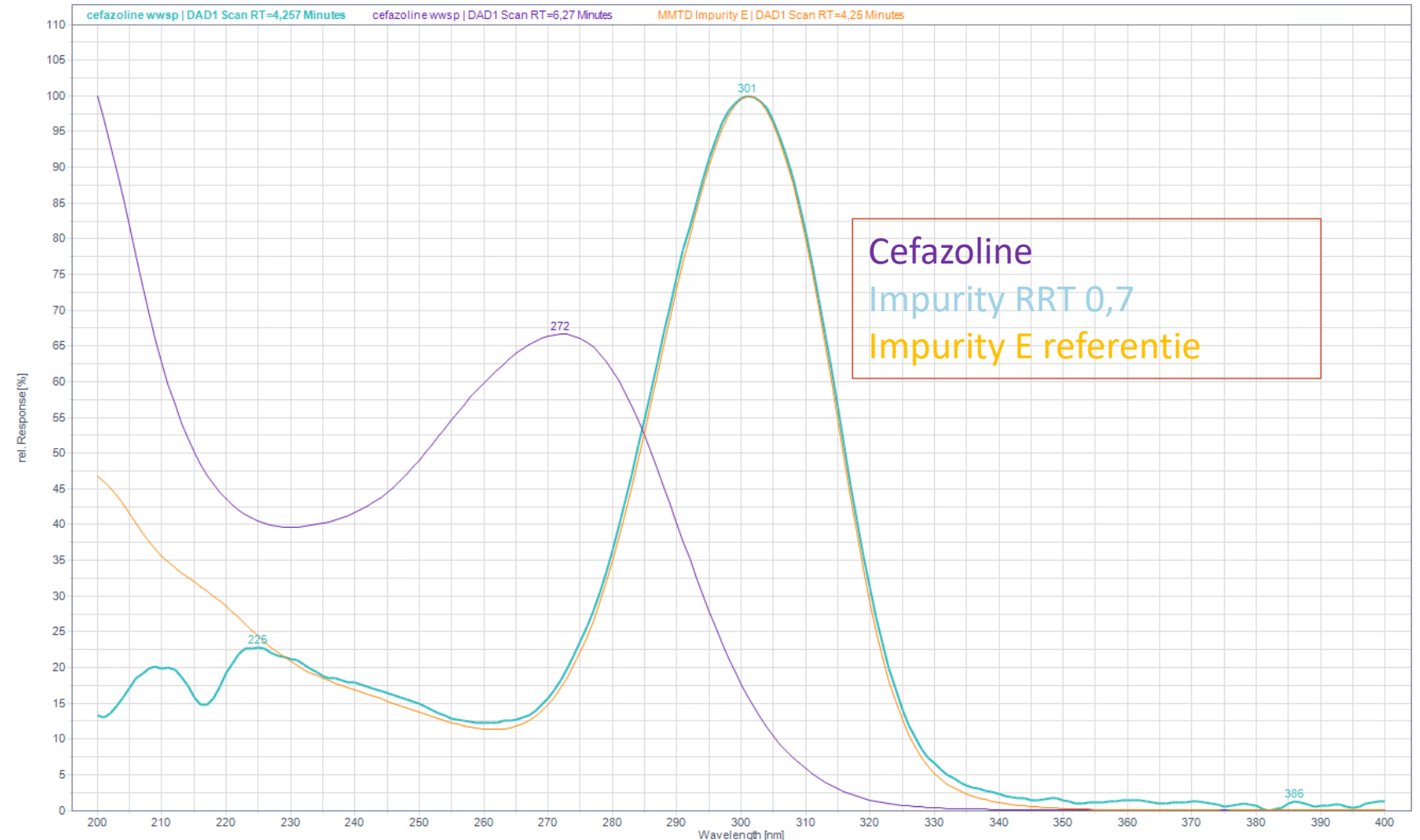
# Omgang met onzuiverheden

- Waarom monitoren?
  - Kwaliteit/richtlijnen
  - Product optimalisatie
- Inhoud
  - Analysetechniek
  - Stroomschema
  - Casus 1 bekende onzuiverheid
  - Casus 2 herkomst
  - Onbekende onzuiverheid
  - Kwantificatie en eisen
  - Samenvatting

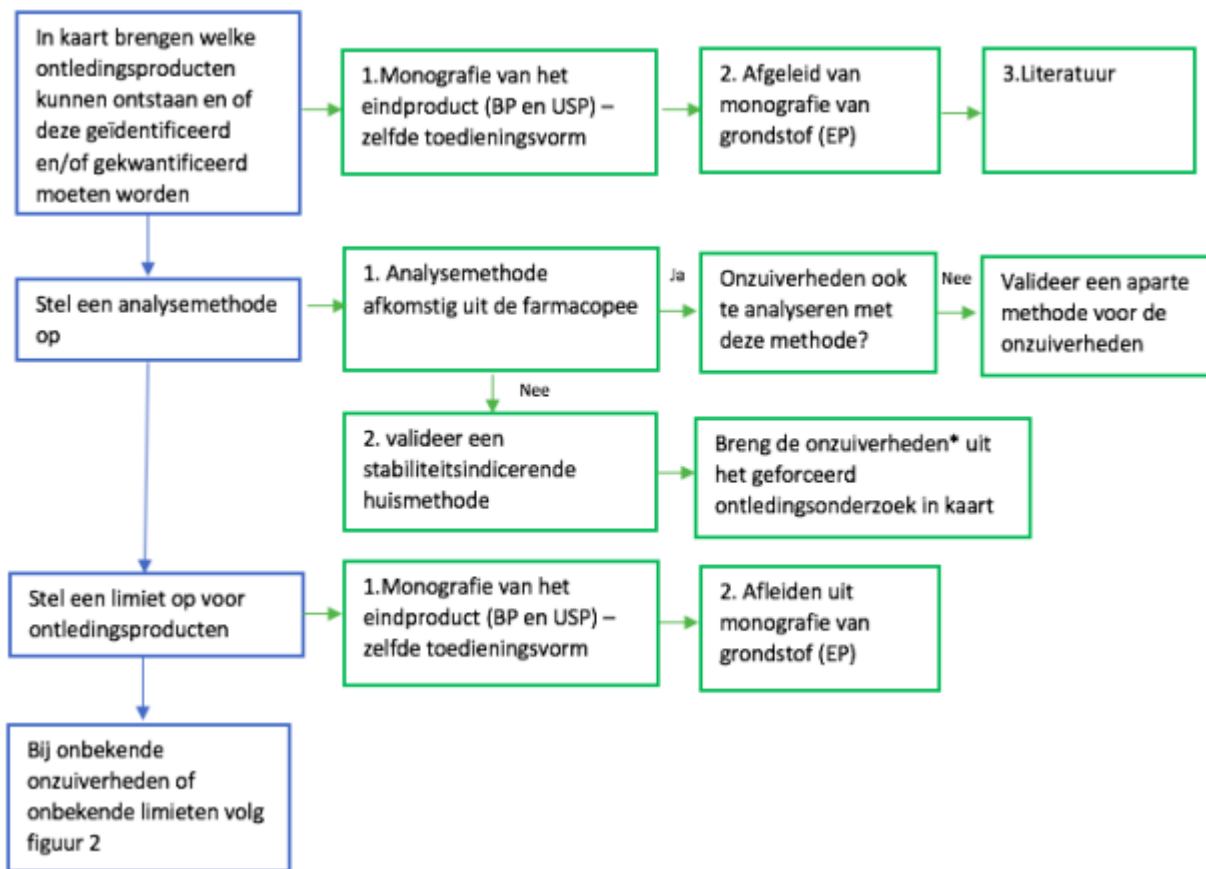
# Analysetechniek

- HPLC DAD:
  - Retentietijd
  - Librarymatching

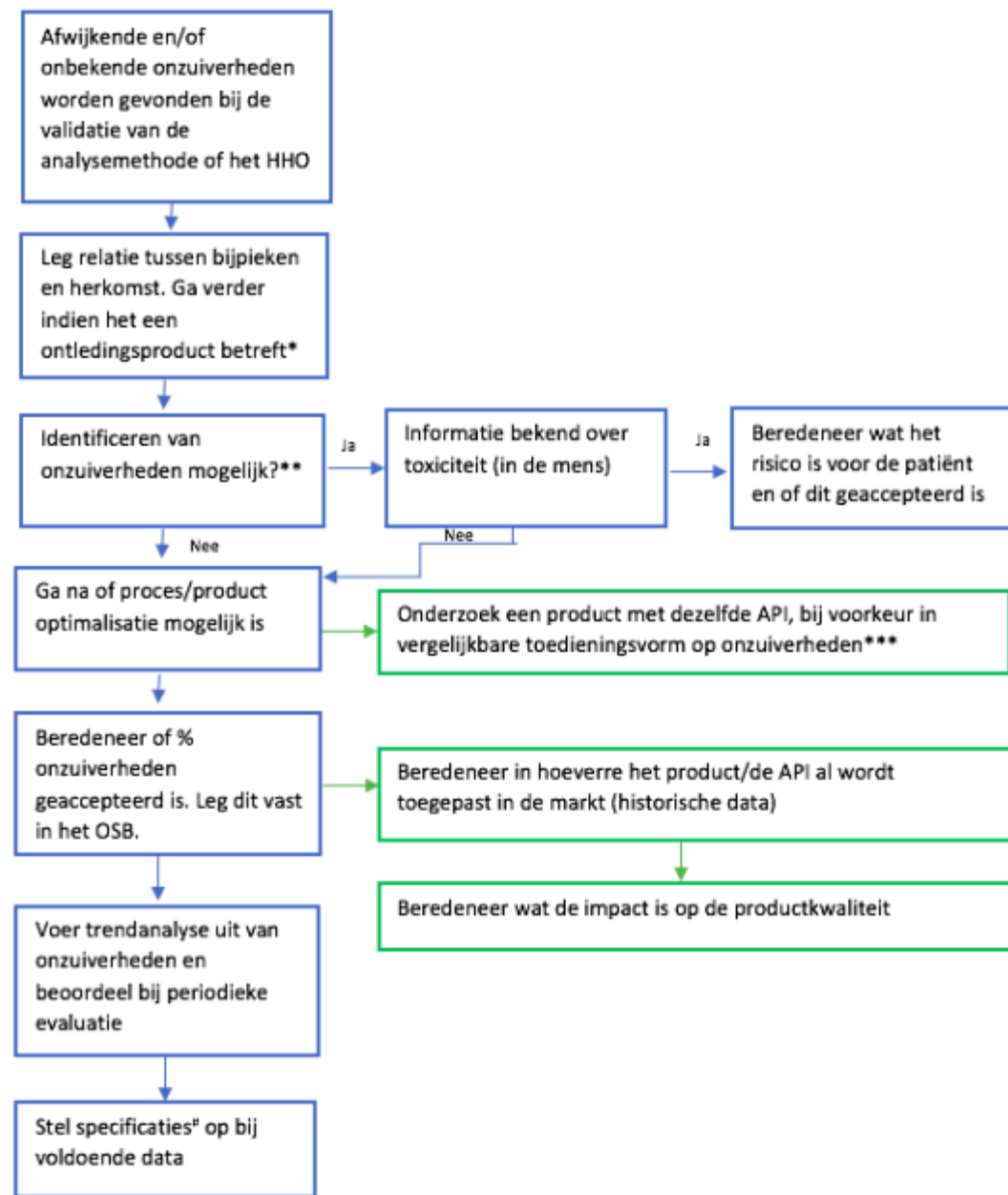
## Spectra vergelijking



# Stroomschema

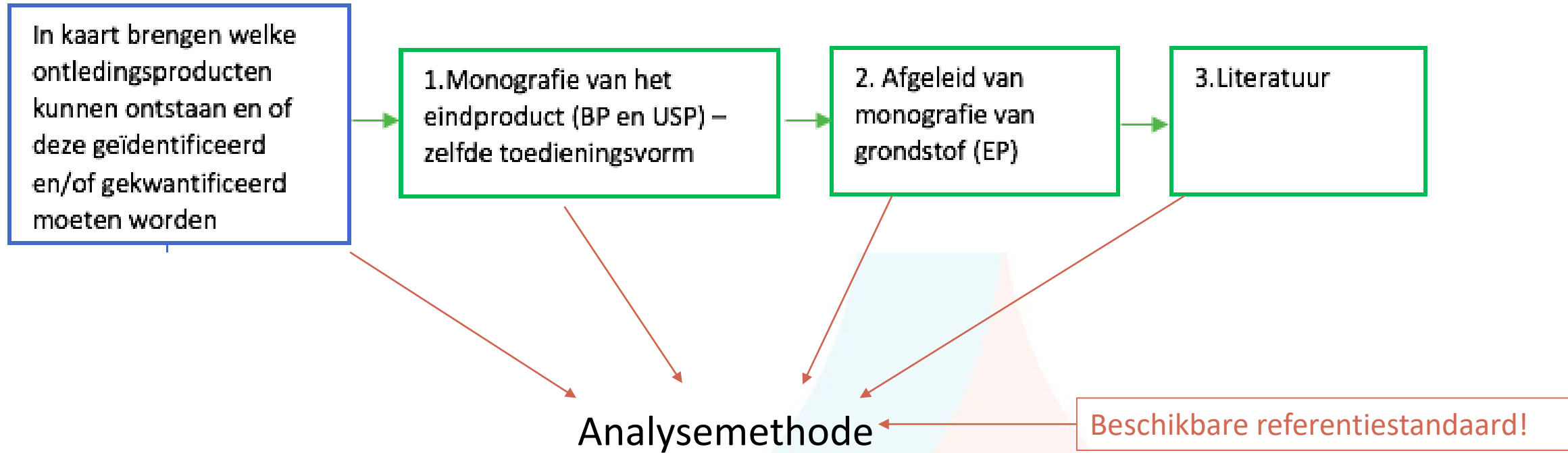


Stroomschema 1 omgang met onzuiverheden



Stroomschema 2 omgang onbekende onzuiverheden/limieten

# Casus 1 – bekende onzuiverheid

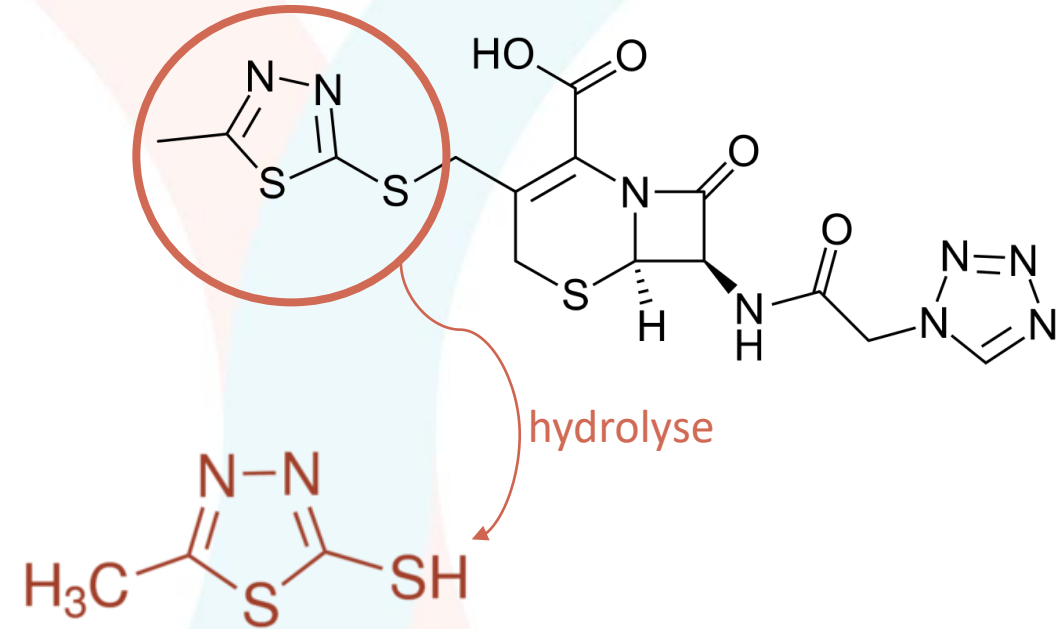


# Casus 1 – Cefazoline

## Vorming van 5-MMTD

- Groeiende ontledingsproduct
- Herleidbaar vanuit grondstoffen monografie

Weken in koelkast	% MMTD
T=0	0,2
T=4	0,8
T=6	1,0
T=8	1,2
T=10	1,5
T=12	1,8

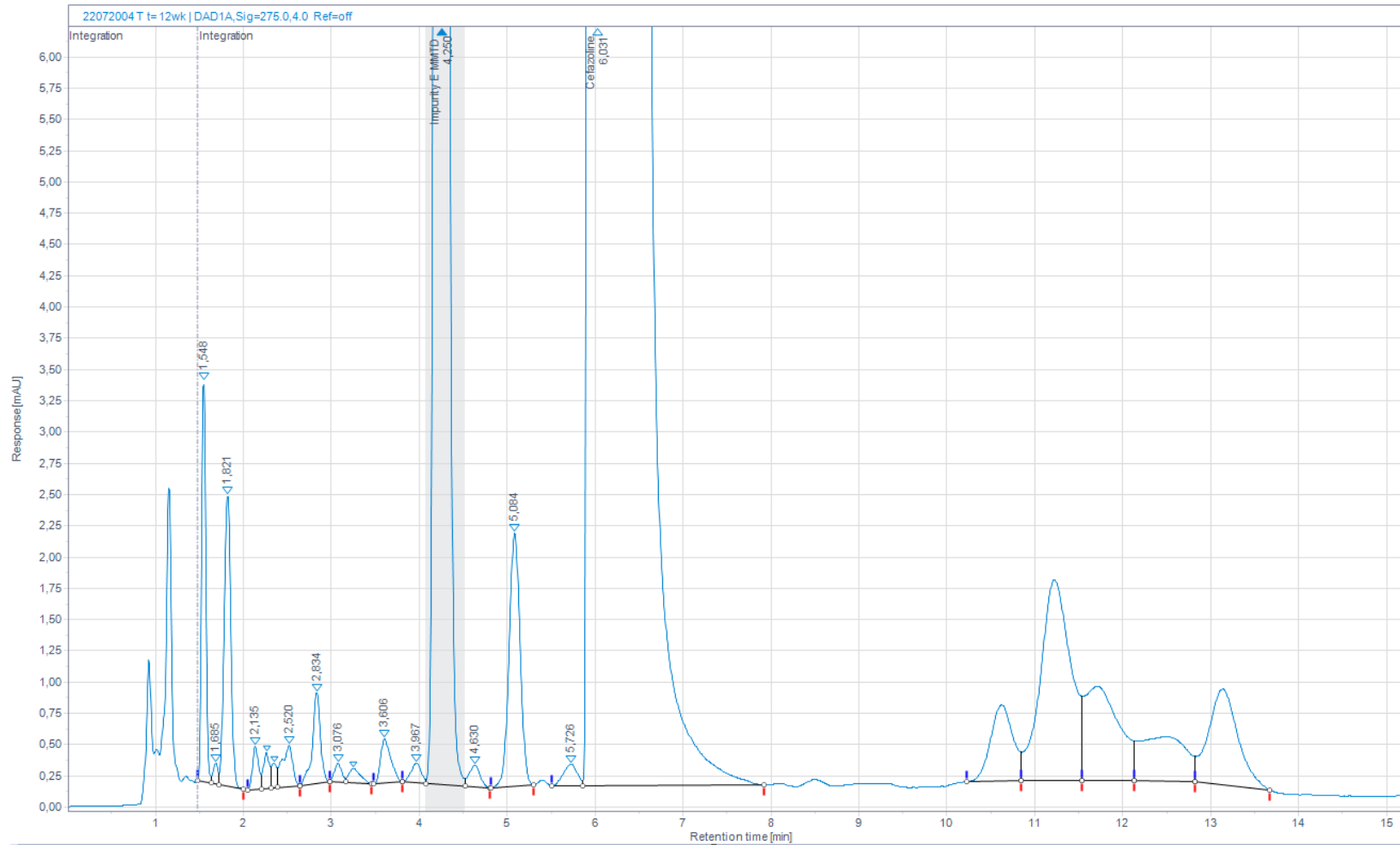


# Casus 1 – Cefazoline

*Cefazoline beoordeling: onbekende onzuiverheden (< report threshold) naast MMTD*

## Beoordeling

- Verwerpslimiet (0,05%)





# Casus 1 – Cefazoline

*Doel identificatie en kwantificatie:*

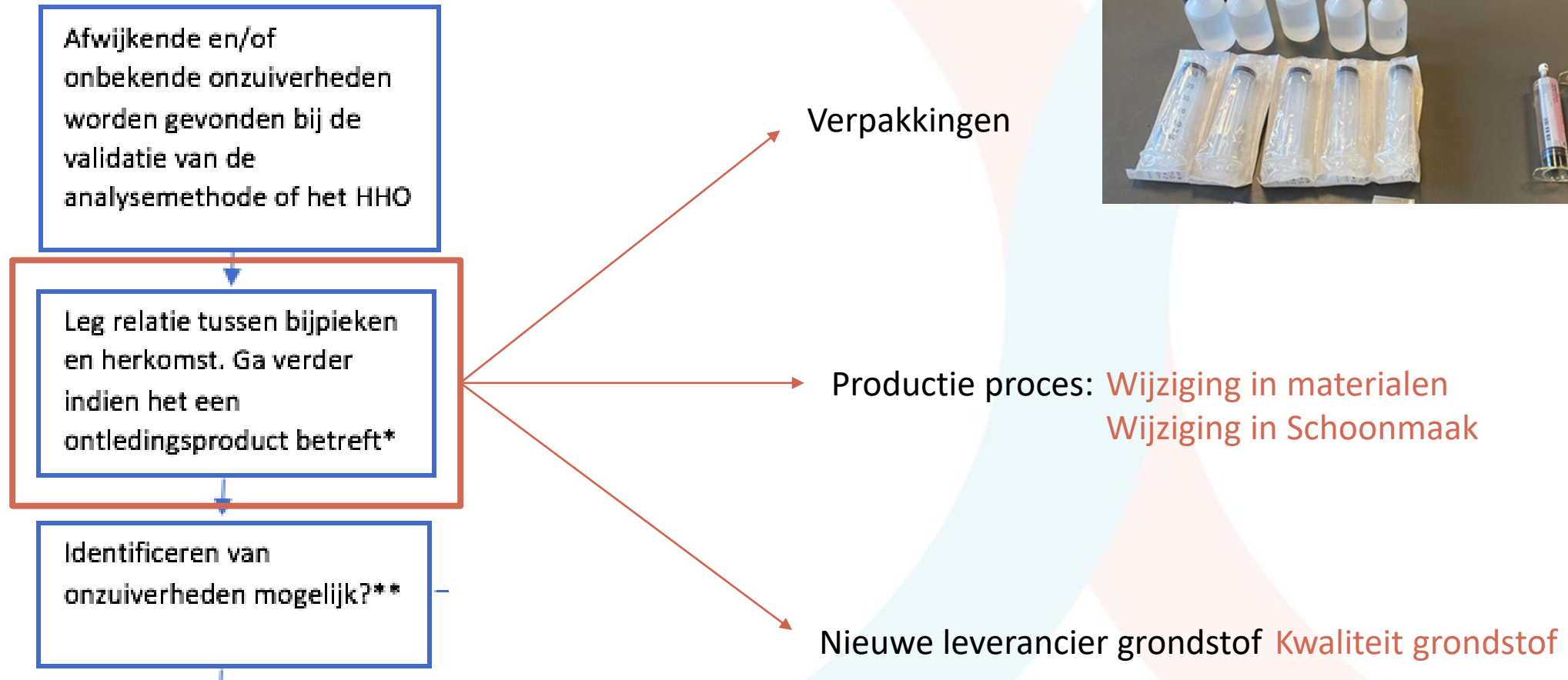
- Onderzoek naar toxiciteit
- Product verbetering



*Limieten*

- Toxiciteit
- Monografieën
- Producthistorie

# Casus 2 – Herkomst



# Casus 2 – Noradrenaline

- Bekend product
- Wijzigingen:
  - Lagere concentratie product
  - Nieuwe samenstelling

Nieuwe onzuiverheid!

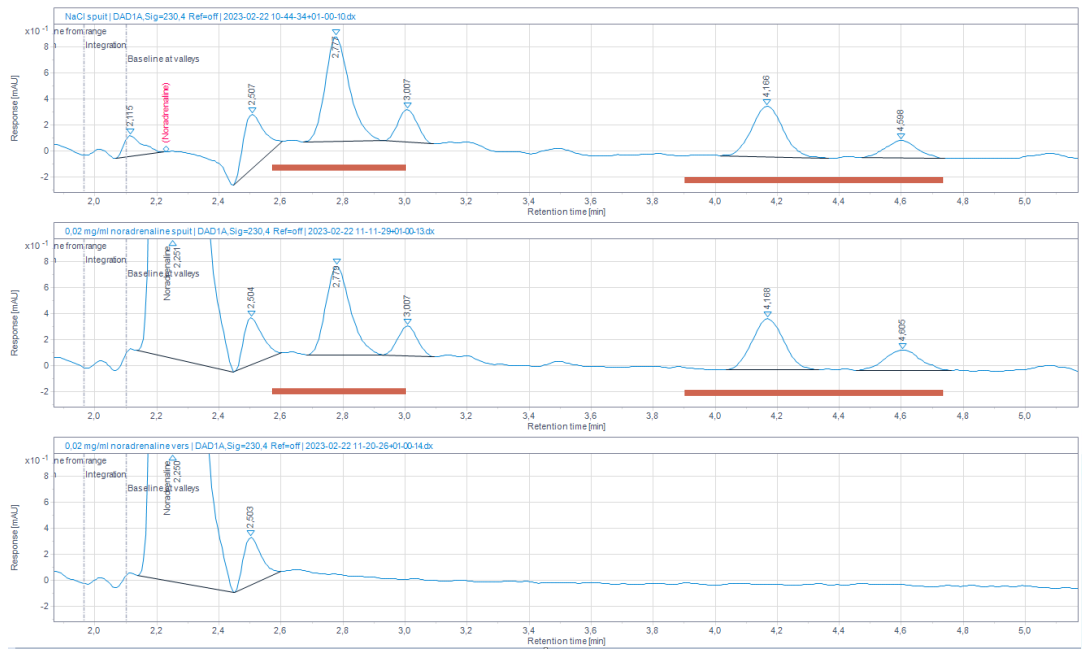
Herkomst achterhalen

Verpakking (leachables)

Blanco 0,9% NaCl spuit

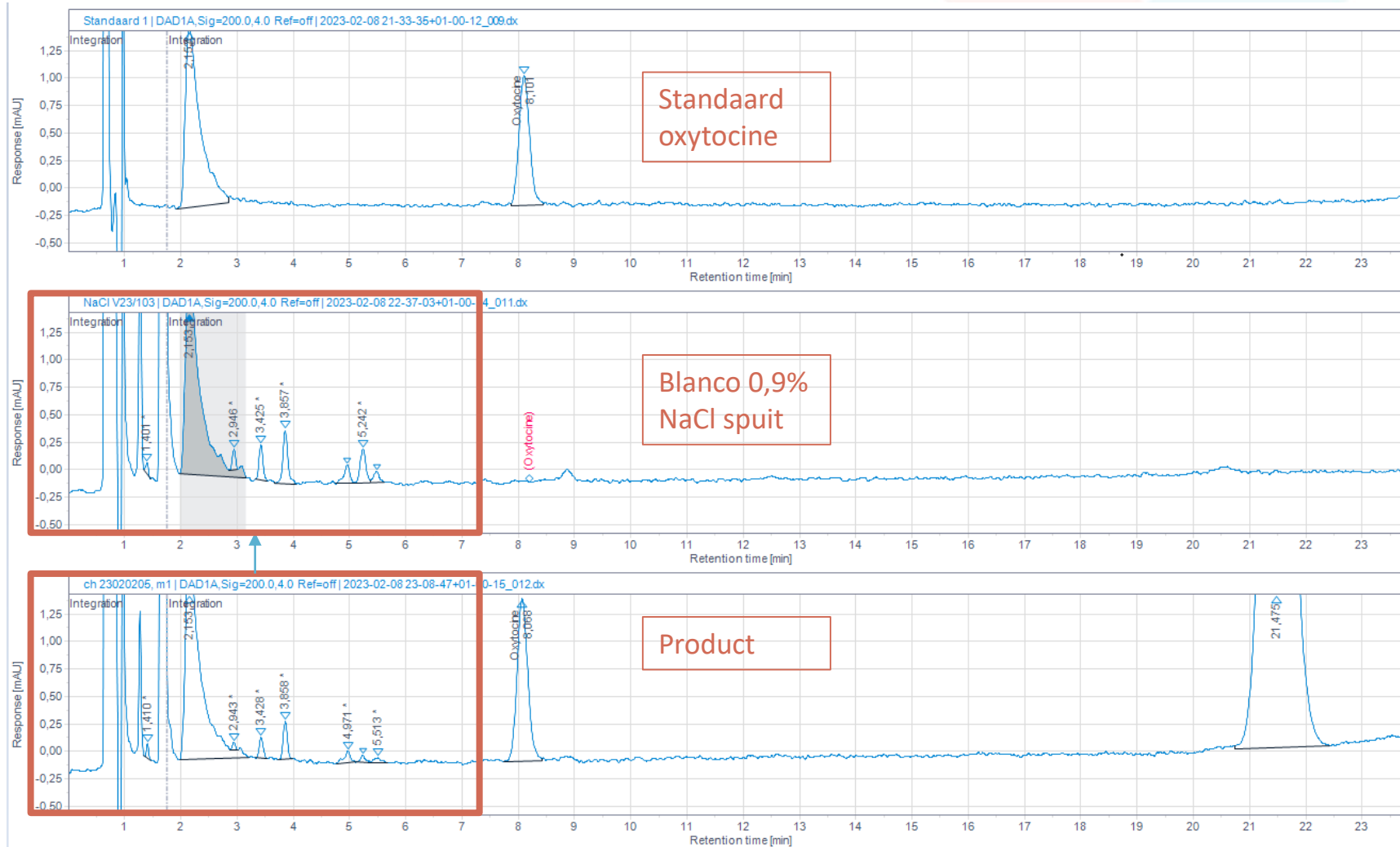
Product in spuit

Product in glazen flacon

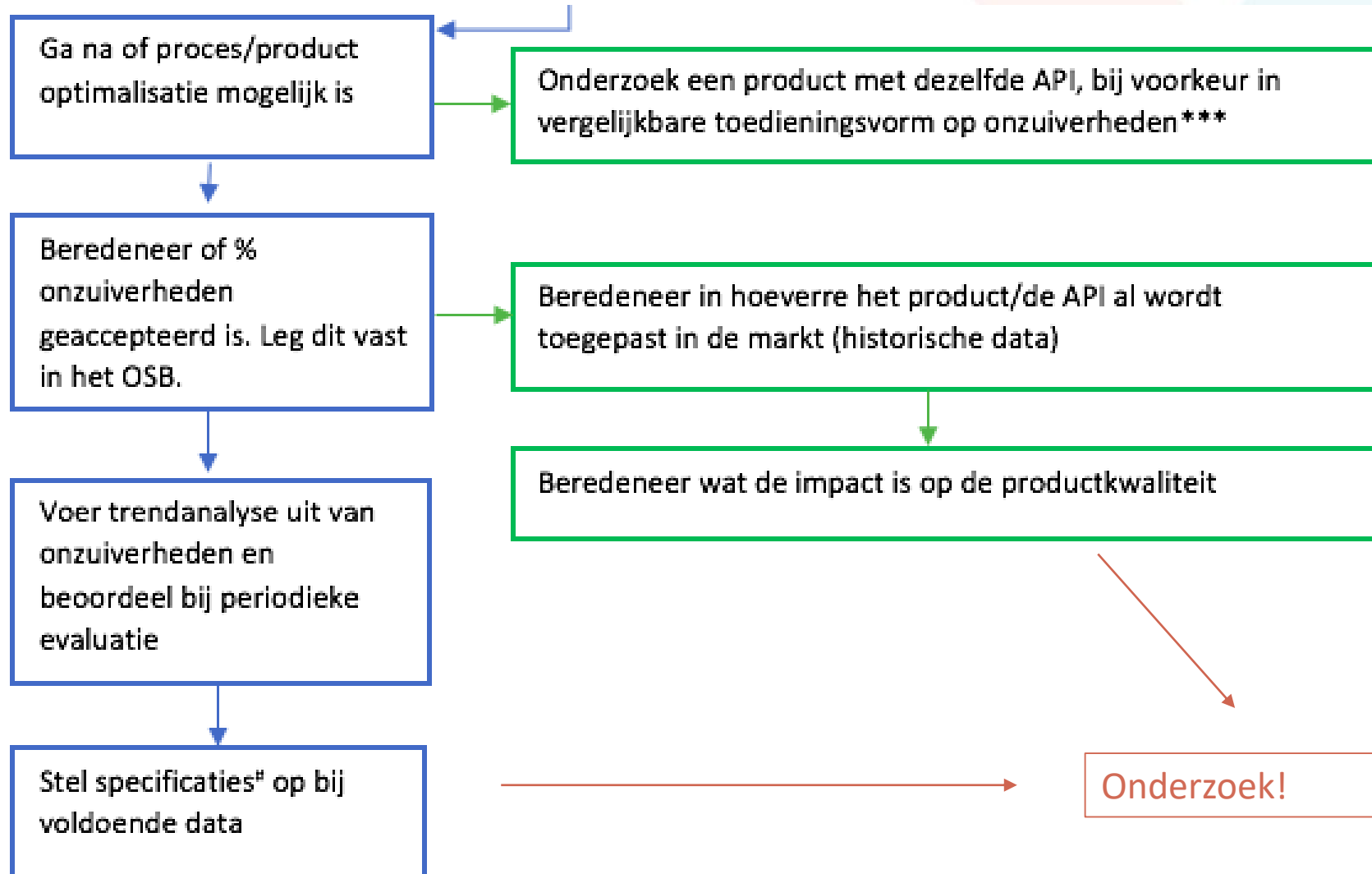


# Casus 2 – Oxytocine

## Leachables



# Onbekende onzuiverheid



# Hoe kwantificeren en welke eisen?

## *Beoordeling en kwantificatie*

- Verwerpingslimiet
- T.o.v. hoofdcomponent
  - Alle onzuiverheden
- Referentie standaard
  - Bekende onzuiverheden

## *Eisen*

- Monografieën
- Toxiciteit onderzoek (literatuur)
  - Bekende onzuiverheid
- Product historie

# Samenvatting

- Onbekende componenten
- Impact kwaliteit
- Huidige beperkingen:
  - Literatuur
  - referentiestoffen
  - enkel HPLC- DAD beschikbaar → andere technieken in de toekomst?



Vragen?