

Op donderdag 30 oktober is er in het LUMC in Leiden een 'gebruikers' bijeenkomst gehouden met als onderwerp 'closure integrity' test van BD spuit en glazen injectie 'vials'.

We waren met 16 personen. Ondergetekende hield eerst een presentatie over dit onderwerp (zie de PowerPoint presentatie die hier bij hoort, ook op deze website) waarbij aangetekend moet worden dat de 'closure integrity' testen, die in deze presentatie besproken werden, zijn uitgevoerd in 2007. Destijds (onze eerste pogingen 'closure integrity') was het nog niet zo bekend hoe het een en ander uitgevoerd zou moeten worden. Er is wel eerst gekeken of de BD spuit geschikt is maar de 'closure integrity' test is pas in 2011 afgerond. Op zich was dit geen probleem omdat de microbiologische test (afgevlude bouillon) van deze spuit allemaal negatief waren.

Onderstaand de toelichting bij de dia's.

Dia 1 Inleiding

De apotheek levert een aantal oplossingen af in 50 ml BD spuit voornamelijk aan onze satelliet apotheek. Om voorraad bereidingen te kunnen maken moet zowel de chemische als de microbiologische stabiliteit onderbouwd worden en een test op 'closure integrity' Als deze testen een goed resultaat zouden geven dan kon er ook een automatische spuitenvulmachine 'de Smartfiller' aangeschaft worden. Besproken wordt hoe wij dit aangepakt hebben.

Dia 2

Ten eerste een uitleg wat nu leachables en extractables zijn

Daarna de vraag: zijn de BD spuit wel geschikt?

Vervolgens hoe wij de 'closure integrity' testen van spuit en injectie 'vials' hebben uitgevoerd

En als laatste de laboratoriumkeuringen met stabiliteitsonderzoek

Dia 3

Leachables: een plastic spuit is gemaakt van polymeren en deze polymeren bevatten een aantal additieven om de eigenschappen van het polymeer beter geschikt te maken voor de beoogde toepassing. Als onder normale bewaaromstandigheden stoffen uit de kunststof onderdelen van de spuit in de oplossing terecht komen spreekt men over leachables. Het vrijkomen van de uit het materiaal lekkende stoffen kan men onder onderzoek omstandigheden versterken door deze bloot te stellen aan:

- extreme pH omstandigheden
- verhoogde temperatuur en/of
- organische oplosmiddelen

Stoffen die onder deze omstandigheden vrijkomen noemen we extractables

Alle additieven aan polymeren blijken UV absorberende groepen te bevatten.

Extractables zijn door ons niet onderzocht. Waarom niet? Omdat bij extreme condities die net genoemd zijn niet overeenkomen met de werkelijkheid. En wat doe je met de resultaten? Er zijn immers geen eisen aan verbonden.

Dia 4

Is de BD spuit wel geschikt om infuusvloeistof te bewaren?

In de farmacopee staat 'sterile single use plastic syringe' hoofdstuk 3.2.8 en is bedoeld voor spuiten voor direct gebruik. Indien de spuit aan de eisen voldoet van de farmacopee dan is deze ook geschikt voor injectie. We hebben aangenomen dat als de voorgevlude spuit aan het einde van de bewaartermijn nog voldoet dan is deze ook geschikt voor bewaren.

Dia 5

De spuit worden gekocht en zijn steriel en pyrogeenvrij (inclusief de dop) en worden niet opnieuw gesteriliseerd en ook niet hergebruikt. Ze worden gesteriliseerd door middel van ethyleenoxide.

Het materiaal van de spuit is van PP of PE. Het interne gedeelte kan siliconenolie bevatten.

In 2007 was het nog onbekend of spuit voor VTGM geschikt waren om langdurig te bewaren voor infuusoplossingen. Er bestonden geen duidelijke kwaliteitsrichtlijnen voor langdurig opslag. Wel algemene eisen volgens de farmacopee de monografie die ik net genoemd heb.

Uitleg tabel

Of de spuiten geschikt zijn voor humane toepassingen laat de farmacopee water voor injecties optrekken en 24 uur in een stoof van 37 graden Celsius bewaren, waarna analyse plaatsvindt. De absorptie bij 220-360 nanometer moet kleiner zijn dan 0,40. Uit praktische overwegingen hebben wij dit bij 30 graden Celsius gedaan.

De onderwerpen in de tabel waar een **1** bij staat zijn niet door ons onderzocht. De test op ethyleenoxide is opgevraagd bij de fabrikant. Ook de mate van siliconering van de oppervlakte van de plunjer is opgevraagd bij de fabrikant. De spuiten voldoen aan alle eisen waar een **2** bij staat na bewaren gedurende 1 maand koel en na 3 en 6 maanden ingevroren (+ 1 week kamertemperatuur)

Dia 6

Conclusie in 2007

De BD spuiten zijn in principe geschikt voor het bewaren van waterige oplossingen gedurende 1 maand in de koelkast of maximaal 6 maanden in de vriezer. 3 tot 6 maanden in de vriezer is het uiteindelijk niet geworden. Hier kom ik straks nog op terug.

Spuiten van andere fabrikanten zijn niet onderzocht.

Dia 7

Testen van 'closure integrity'.

Met een voldoende 'closure integrity' wordt onbedoeld verlies van de inhoud van de spuit voorkomen. Zowel de afdichting van de zuiger van de spuit als de afdichting van de uitstroomopening van de spuit moet hierop getest worden. Dit hebben we gedaan met een de kleurtest en microbiologische test. In een technisch rapport van de Parental Drug Association worden de spuiten in een oplossing met kleurstof of micro-organismen onder vacuüm gezet. Hier wordt dus een 'worst-case' gecreëerd ook voor besmetting. De in dit rapport beschreven methoden is een hulpmiddel en geen vereiste. Wij hebben daarom naar een alternatieve methode gezocht.

Dia 8

In eerste instantie hebben we een met water gevulde spuit de plunjer vastgezet waardoor er een inwendige onderdruk ontstond. De spuitmond staat in een geconcentreerde permanganaat oplossing. De gehele opstelling werd in de koelcel geplaatst en na bewaren weer op kamertemperatuur gebracht. Dit laatste om eventuele invloed van afkoelen / opwarmen niet te missen. Onder deze omstandigheden werd er kleurstof gevonden aan de binnenkant van het luer koppelstuk. In sommige gevallen zakte bij het verwijderen van de dop een beetje kleurstof in de spuit, of dit gebeurde als er een naald op de spuit gezet werd (om koppelen aan een infuusslang te simuleren, zoals op een afdeling gebeurt) Mogelijk is deze manier van testen (geforceerde onderdruk) te ingrijpend en staat niet in verhouding tot de normale omstandigheden. De uitgebreide bouillonvalidatie van 300 spuiten had eerder immers geen problemen laten zien.

Dia 9

Onze uiteindelijke opstelling maakt gebruik van eenvoudige middelen die in elke ziekenhuisapotheek aanwezig zijn. Deze foto is speciaal gemaakt om te laten zien hoe het glaswerk gepositioneerd is. In een 2 liter zalfpot werden rondom een bekeerglas 9 spuiten geplaatst. Het is belangrijk dat de spuiten niet op hun dop staan, maar op de rand van de pot hangen. Er werd een fluoresceïne oplossing (3g/350 ml) tussen het bekeerglas en de wand van de zalfpot gebracht. Daarbij werd in elke spuit via de bovenkant langs de plunjer 5 ml fluoresceïne oplossing gebracht. Het geheel werd in een plastic zak gedaan en dichtgeplakt om verdamping tegen te gaan en 3 maanden in de koelcel geplaatst. Daarna op kamertemperatuur gebracht. In totaal zijn er 18 spuiten met rode luer dop en 18 spuiten met blauwe 'Smartfiller' dop getest. Voor het testen met de blauwe doppen is het belangrijk dat deze door de 'de Smartfiller' gedopt zijn. Dit is essentieel omdat op deze manier de wijze van afdoppen door de 'Smartfiller' getest wordt; er vindt geen wijziging plaats aan de afdop instellingen, als dit wel zo is dan wordt dit door de firma gedaan. Dan zal er op dat moment opnieuw een 'closure integrity' gedaan moeten worden.

Dia 10

Het benodigde glaswerk. Groot en kleine maatcilinder en smal bekeerglas.

Dia 11

De blauwe dop bestaat uit een buitenring en een binnenring welke op de spuitmond klemt. Tussen deze 2 ringen blijft fluoresceïne zitten, die, bij het losdraaien van de dop, in de schroefdraad van de spuitmond blijft hangen. Op de plaats waar de spuittip zich bevindt is in de dop geen fluoresceïne te zien. Bij verwijderen van de dop werd in geen van de gevallen de binnenzijde besmet.

Dia 12

Ook hier is te zien dat de fluoresceïne oplossing in de schroefdraad van de spuit blijft hangen. Maar evenals de blauwe dop niet in de spuittip.

Dia 13

Tussen de plunjer en de zwarte dop zit fluoresceïne. Dit is een klemverbinding waar enige speling aanwezig is; de kleurstof kan alleen in de holle ruimte van het rubber zakken. Dit was niet van invloed op de 'closure integrity'. Er is geen fluoresceïne aangetroffen in de ruimte tussen het rubber en de spuitwand (dit zou wel een probleem zijn).

Dia 14

Dit is een spuit die 3 maanden in de vriezer heeft gelegen en ontdooid bij kamertemperatuur en daarna 24 uur in de stoof heeft gelegen. Het is duidelijk te zien dat er vocht tussen het zwarte deel zit. Dit wordt mogelijk veroorzaakt door de vrieskou waarbij de verschillende materialen een andere uitzettingscoëfficiënt hebben en ook niet meer terugkomen in hun oorspronkelijke vorm. Het is duidelijk te zien dat dit niet goed gaat. Het bewaren in de vriezer hebben we dan ook verlaten.

Dia 15

In ons experiment zijn 18 BD spuiten van 50 ml met rode luer lok dop en 18 BD spuiten van 50 ml met blauwe 'Smartfiller' dop beoordeeld. De spuiten van de 'Smartfiller' waren gevuld met NaCl 0,9% en gedopt door de 'Smartfiller'. Het doppen door de 'Smartfiller' wordt hiermee getest.

Na schoonmaken van de spuiten werden de inhoud van alle spuiten visueel in daglicht beoordeeld. Er was geen fluoresceïne te zien.

Ook werden alle spuiten onder UV 366 nm beoordeeld en er was geen fluoresceïne te zien.

9 spuiten met blauwe dop en 9 spuiten met rode dop werden vergeleken met water en standaardoplossing fluoresceïne (standaard oplossing is 0,17 microgram/ml) alle monsters zien eruit als water

Dia 16

Conclusie

Spuiten 'closure integrity' is aangetoond. De luer verbinding kan niet steriel zijn en is dit ook niet. Om deze reden worden de spuiten in opslag in de apotheek maar ook op de afdeling in dichte plastic zakken in de koelkast bewaard om condens op de spuiten te voorkomen voor het deel van de spuit die niet steriel kan zijn. En bewaren in de vriezer is niet mogelijk

Dia 17

Dan nog de 'closure integrity' van injectie 'vials' volgens de farmacopee 3.2.9. De 'vials' werden gevuld met water. In één vial werd een glazen capillair met een inwendige diameter van 5 micrometer door de rubberen stop gedaan als controle op het vacuüm. De 'vials' werden in een vat onder een methyleenblauwoplossing gebracht en onder vacuüm gezet gedurende 10 minuten. De 10 'vials' werden na het experiment visueel vergeleken met een referentie oplossing en water als blanco. De referentie oplossing moet lichtblauw verkleurd zijn t.o.v. de negatieve controle. Geen van de 'vials' vertoonden een blauwkleuring.

Dia 18

Voordat de spuiten werden afgeleverd aan de patiënt zijn er 300 spuiten afgevuld met bouillon en bebroed. Geen enkele spuit was positief.

Sinds 6 jaar wordt de bouillon validatie van de 'Smartfiller' 2x per jaar uitgevoerd met 600 spuiten. Met deze halfjaarlijkse validatie worden zowel het proces als de mensen die de uitvoering verzorgen gevalideerd, 600 stuks omdat dit de grootste partij is die we nu maken. Bij deze spuiten wordt wel lucht in de spuit gebracht door het blauwe dopje er handmatig af te halen om de eventuele groei van aeroben te vangen. Hier zit een gevaar in omdat er door deze extra handeling vals positieve spuiten gedetecteerd kunnen worden. De spuiten worden op 7 en 14 dagen afgelezen

Conclusie: de microbiologische test voldoet. Bij deze validatie is er nog geen positieve spuit geweest.

Dia 19

Hier een foto van onze automatisch spuitenvulmachine. Deze machine staat nu in een LAF kast. Dit is een klasse A ruimte. De achtergrond is een klasse B ruimte. De achtergrond mag ook klasse D zijn maar die ruimte hebben we niet. Klasse B heeft ook een voordeel omdat bij deze aseptische handelingen strengere regels zijn wat ten goede komt aan de langere bewaartermijn van de spuiten. De spuitenvulmachine kan spuiten automatisch openen en na vullen voorzien van een rubberen afsluitdopje. Dit kunnen we laten zien door het volgende filmpje te tonen.

Dia 20 is film van de 'Smartfiller' in bedrijf.

Dia 21

Tenslotte hebben we nog de stabiliteitsonderzoeken en keuringen door het laboratorium
We zijn begonnen met stabiliteitsonderzoek van eenvoudige oplossingen en daarna met complexe oplossingen

Dia 22

Op de vraag is de oplossing stabiel in de spuit kan je het volgende afvragen.

Kan er verdamping ontstaan? Dit is niet waarschijnlijk.

Kan er adsorptie aan spuitwand of plunjer ontstaan? Ja, dat is mogelijk maar ook afhankelijk van het farmacon. Een KCl oplossing zal geen probleem geven.

Kan er interactie met spuitwand of plunjer ontstaan? Ja, dat is mogelijk maar is eveneens niet te verwachten bij een spuit met KCl oplossing.

Kan er lucht in de spuit komen tijdens het optrekken in spuit? Ja, dat is mogelijk en zeker belangrijk bij oxidatie gevoelige farmaca.

Het doel was om 1 maand koel te kunnen bewaren. Dit was maximaal 8 dagen.

Dia 23

In deze tabel een overzicht van de stabiliteit van eenvoudige oplossingen. Uiterlijk van de oplossingen blijven helder en kleurloos, gehalte en pH blijven na 28 dagen koel en 3 dagen kamertemperatuur stabiel.

Dia 24

Bij stabiliteit van complexe oplossingen gaat voor Dobutamine en Noradrenaline, die gevoelig zijn voor oxidatie, niet goed. Er ontstonden teveel bijpieken. De andere spuiten waren alle stabiel na 1 maand koel en 3 dagen kamertemperatuur

Dia 25

Standpunt: een spuit die niet op naam afgeleverd wordt is een *voorraadbereiding*, elke charge moet dan voor het gebruik door patiënten, ingekeurd worden

De uit te vullen oplossing wordt via een halffabrikaat gemaakt, dit halffabrikaat is volledig gekeurd en juist gemaakt voor deze toepassing als voorraad bereiding en de satelliet.

Keuring gevulde spuiten dient relatief snel te gebeuren vanwege hoge omloopsnelheid en korte houdbaarheid

De keuring is met name gericht op het testen van eventuele verwisseling van het halffabrikaat bij gebruik van de kant-en-klare RTU-oplossing met andere RTU-oplossingen.

Dia 26

Eindconclusie

De BD spuiten zijn geschikt bevonden;

De 'closure integrity' van BD spuiten en glazen injectie 'vials' is aangetoond;

De houdbaarheid is inmiddels vastgesteld op 3 maanden koel waarin 8 dagen satelliet waarvan 3 dagen kamertemperatuur.

Na deze presentatie werden ervaringen uitgewisseld.

Twee ziekenhuizen, Rijnstate in Arnhem en Medisch Spectrum Enschede, hebben Braun spuiten en geen BD spuiten. Rijnstate heeft Braun spuiten gekozen omdat Braun wél de garantie geeft dat ze langer dan 24 uur met een infuusoplossing gebruikt kunnen worden. BD heeft deze garantie nooit gegeven. Ook werd genoemd dat er een verschil is of de BD spuiten uit Amerika of uit Europa gehaald worden. Het LUMC heeft BD spuiten omdat deze spuiten op de automatische spuitenvulmachine de 'Smartfiller' passen, Braun spuiten passen hier niet op.

Rijnstate heeft getest op HPLC met STIP bij 210 nm. De Braun spuit gaf geen pieken en er was geen verschil met glas.

Rijnstate. Worden steriele spuiten omgepakt en nogmaals gesteriliseerd? Het 2 x steriliseren met ethyleenoxide van een kunststof spuit zou niet goed zijn voor de spuiten. Hierop moet het LUMC het antwoord schuldig blijven.

De vraag werd gesteld of er vanuit de inspectie weleens gevraagd is of er 'closure integrity' testen gedaan zijn. Bij het LUMC is er nog niet naar gevraagd.

Namens de analysecommissie, Willy Ramp-Koopmanschap.