

Extractables uit slangen in preparaten

Martin Visser
Laboratorium Apotheek Haagse Ziekenhuizen

Inleiding

Veel preparaten die in onze fabricageafdeling gemaakt zijn, worden geanalyseerd met behulp van HPLC. Met deze methode kan het gehalte bepaald worden en kan gekeken worden naar verontreinigingen. Met een DAD (diode array detector) kan naast een meting bij een vaste golflengte ook een UV-spectrum worden opgenomen. Hierdoor is het mogelijk om de zuiverheid van een piek te bepalen. Als er een lage zuiverheid gevonden wordt of een onbekende piek kan dit duiden op een verontreiniging.

Levothyroxine natrium 1ml=0,1mg injectie

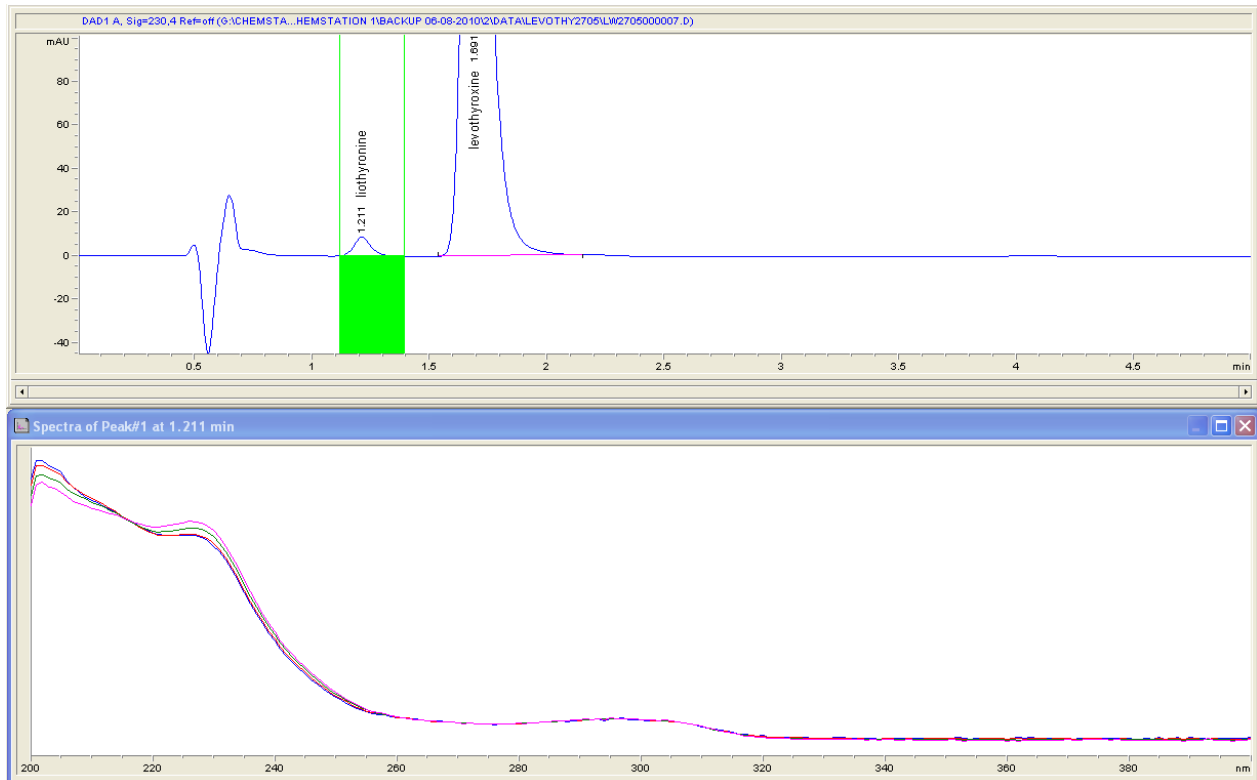
Een van de preparaten die we analyseren op gehalte is levothyroxine, tevens wordt bij dit preparaat het ontledingspercentage naar liothyronine natrium bepaald.

De HPLC condities voor levothyroxine zijn:

Kolom: Chromspher C₈

Eluens: 60% Methanol

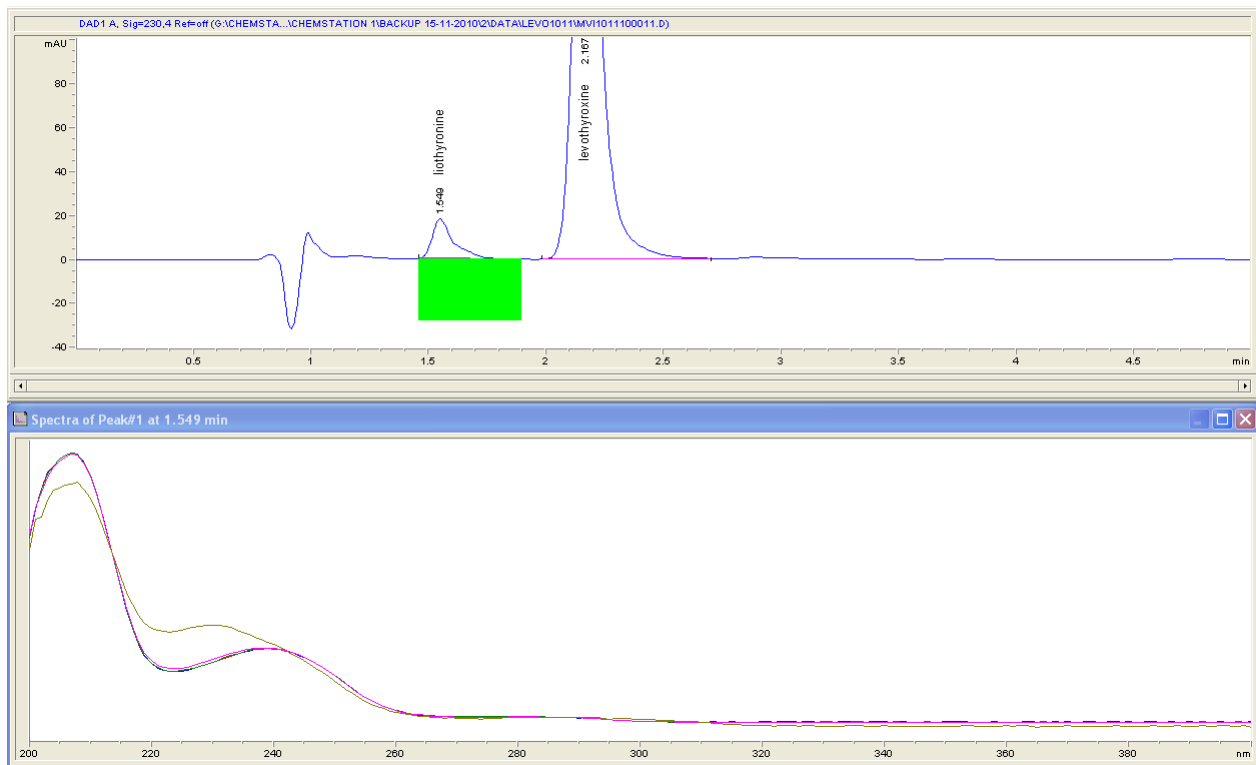
Detectie: DAD 230nm



Boven: Chromatogram van levothyroxine injectie.

Onder: Spectrum op verschillende tijden in de liothyronine piek.

Bij chargenummer 101028 was er iets vreemds aan de hand. Hier waren de twee pieken van levothyroxine en liothyronine natrium te zien. Maar de liothyronine piek was vreemd gevormd en het spectrum kwam niet overeen met liothyronine, (librarymatch 692, eis >998). In de staart van deze piek zat een spoortje van de liothyronine.



Boven: Chromatogram van levothyroxine injectie charge 101028.

Onder: Spectrum op verschillende tijden in de piek op Rt 1,5min. De spectra wijken af van liothyronine.

Het monster bevatte een onbekende verontreiniging. De volgende stap was het onderzoeken waar deze verontreiniging vandaan kon komen. Deze afwijking was niet eerder geconstateerd in oude charges. Het monster wordt onverdund geïnjecteerd dus is contaminatie op het lab uitgesloten. Ook is gekeken naar de matrix maar daar was niets vreemds te zien. De grondstof was zuiver en verder waren hier geen problemen bekend. Het enige waar deze verontreiniging vandaan kon komen was het productieproces. Zonder verder onderzoek werd deze charge afgekeurd en is er uitgegaan van een incident.

Fenylefrine 1mg = 10ml injectie

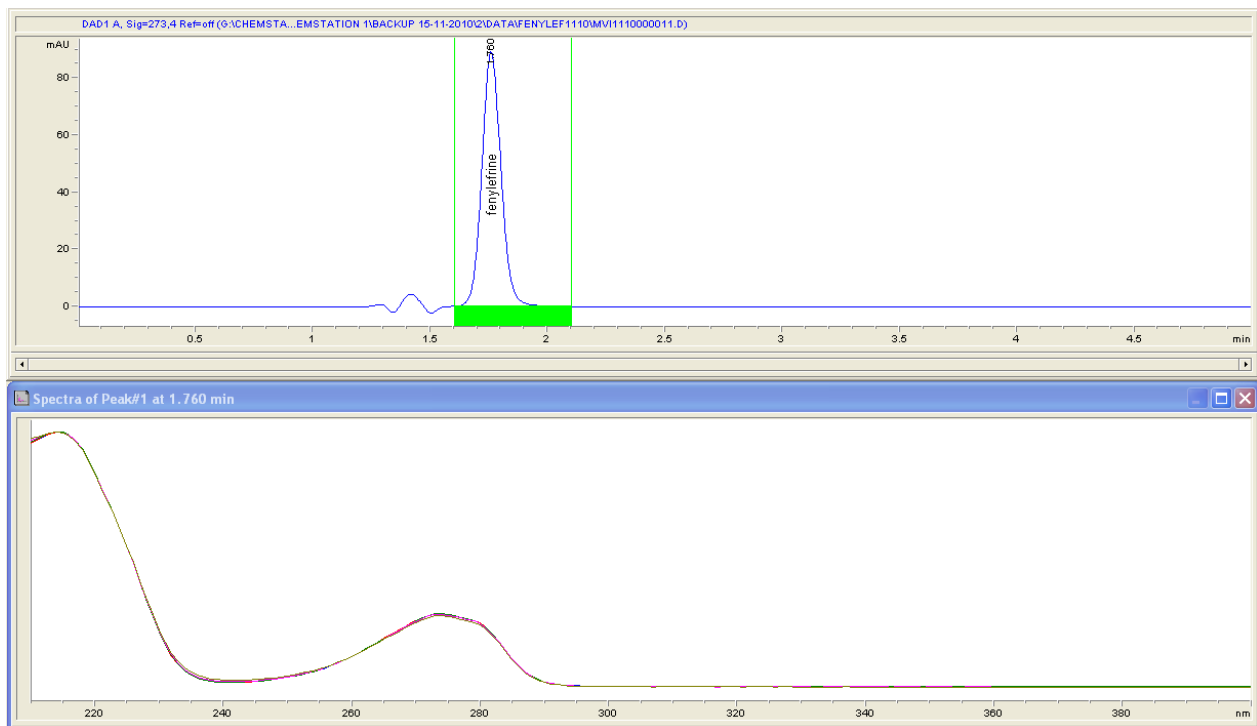
Een ander preparaat dat ook onverdund met de HPLC wordt geanalyseerd is Fenylefrine. Bij dit preparaat wordt het gehalte bepaald maar ook gekeken naar de zuiverheid van de piek. De HPLC condities voor fenylefrine zijn:

Kolom: ZORBAX SB-CN

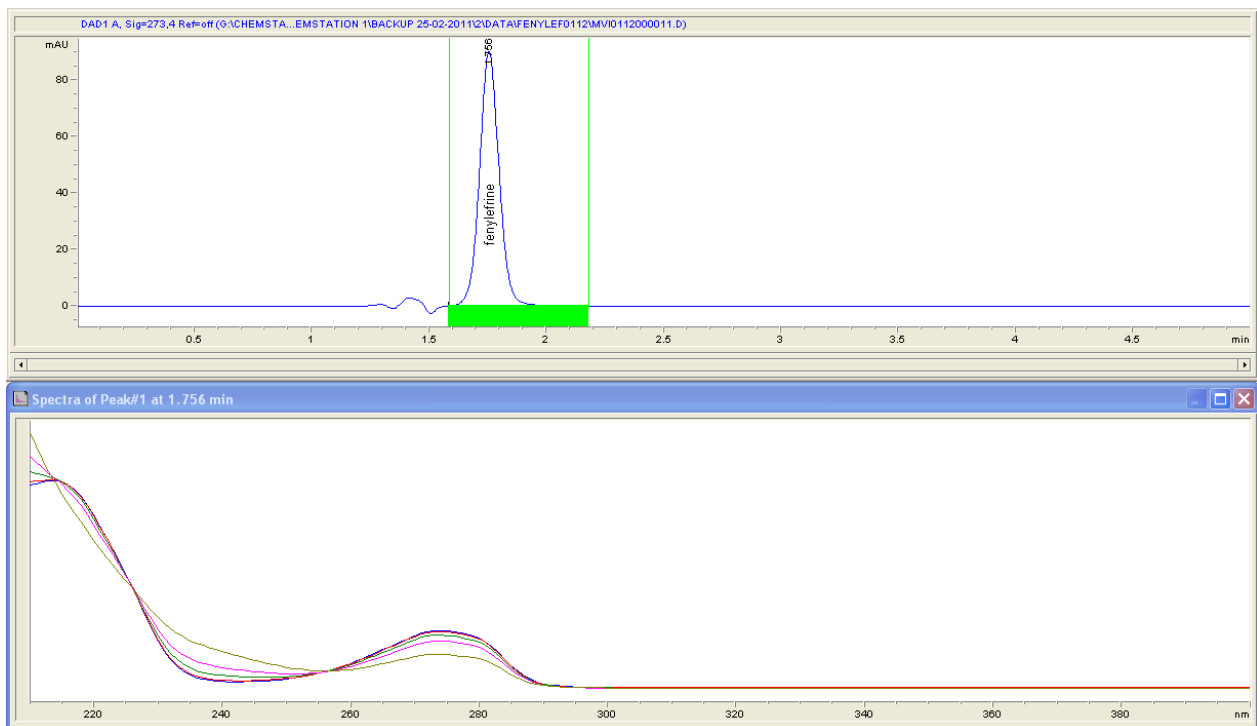
Eluens: 30% Methanol

Detectie: DAD 273nm

In charge 101118, die een maand na de Levothyroxine natrium werd geanalyseerd, was te zien dat de fenylefrine piek niet zuiver was, piekpurity 980 eis > 998. Tijdens dezelfde serie werd een andere charge meegenomen, bij de andere charge was de piek wel zuiver. Ook bij dit preparaat wordt het monster onverdund in de HPLC geïnjecteerd en is contaminatie op het lab weer uitgesloten. Ook werd hier de matrix onderzocht en werd er gezocht naar een oorzaak.



Boven: Chromatogram van fenylefrine injectie.
Onder: Spectrum op verschillende tijden in de fenylefrine piek.



Boven: Chromatogram van fenylefrine injectie charge 101118.
Onder: Spectrum op verschillende tijden in de fenylefrine piek. De spectra op de verschillende tijden komen niet overeen.

We hadden binnen een maand, 2 verschillende preparaten waar duidelijk een verontreiniging in zit. Deze verontreinigingen waren zeer waarschijnlijk afkomstig uit het productieproces. Met dit in gedachte werd er besloten om te onderzoeken of de verontreinigingen dezelfde waren. Bij de levothyroxine condities is de fenylefrine geïnjecteerd. Hieruit kwam naar voren dat de onbekende pieken van levothyroxine en fenylefrine qua retentietijd en UV-spectrum met elkaar overeen kwamen. Dus de verontreiniging in levothyroxine en fenylefrine kwamen overeen.

Onderzoek naar de oorzaak

Na overleg met de Qualified Person en fabricage apotheker werd er naar het bereidingsproces gekeken. Hier bleek dat de slangen, die tijdens de bereiding gebruikt worden, vooraf uitgekookt en gesteriliseerd worden. Tijdens het bereidingsproces wordt vóór het uitvullen in ampullen de slang eerst met product gespoeld om zo het uitvuilsysteem klaar te maken voor gebruik. Omdat hier in eerste instantie geen problemen verwacht werden, wordt dit eerste beetje product gemengd met de rest van het product en worden vervolgens de ampullen gevuld.

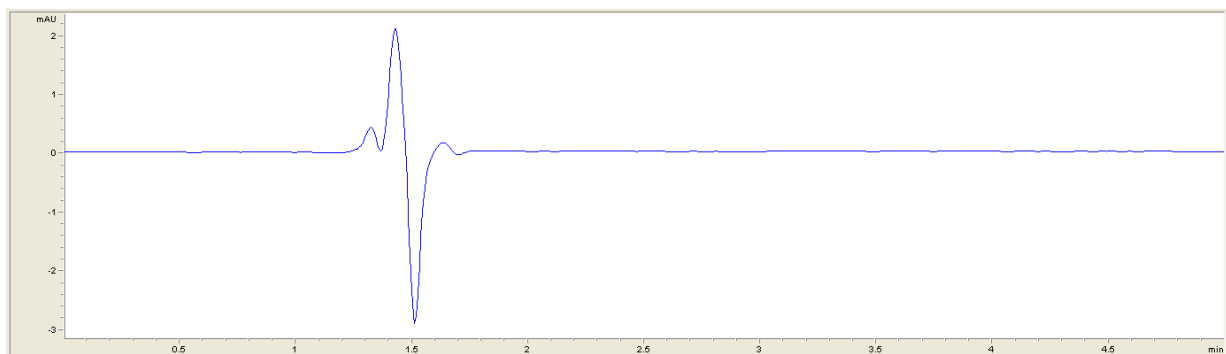
Hieruit werd een hypothese gesteld dat de verontreiniging waarschijnlijk uit de slang afkomstig is. Deze hypothese werd gesteld omdat vorig jaar de slangen van de uitvulmachines waren vervangen. Dit vanwege commentaar na een audit. De oude methode van het schoonmaken: uitkoken, steriliseren en opnieuw gebruiken van de slangen, werd niet goed bevonden in verband met mogelijke contaminatie. De reden waarom deze verontreiniging niet bij andere preparaten zichtbaar was, kwam doordat veel andere preparaten verdund worden voordat deze geanalyseerd worden. Bovendien wordt er van levothyroxine maar weinig product gemaakt waardoor er relatief weinig product in aanraking komt met veel slangoppervlak.

Om te onderzoeken of de verontreiniging daadwerkelijk uit de slang afkomstig was, kregen we op het lab enkele stukken slang die bij het productieproces werden gebruikt. Deze slangen werden verdeeld en in 2 erlenmeyers gestopt waarbij de ene erlenmeyer met water werd gevuld en de andere met een proefbereiding van fenylefrine. De erlenmeyers werden even geschud en na 5 minuten werd er een monster van zowel het water als de proefbereiding genomen. Deze monsters werden naast water en een blanco matrix geanalyseerd. Vervolgens werd na 2, 4 en 24 uur monsters genomen en geanalyseerd. De analyse was uitgevoerd met de condities als voor de fenylefrine. Tijdens de test zijn de erlenmeyers niet geschud.

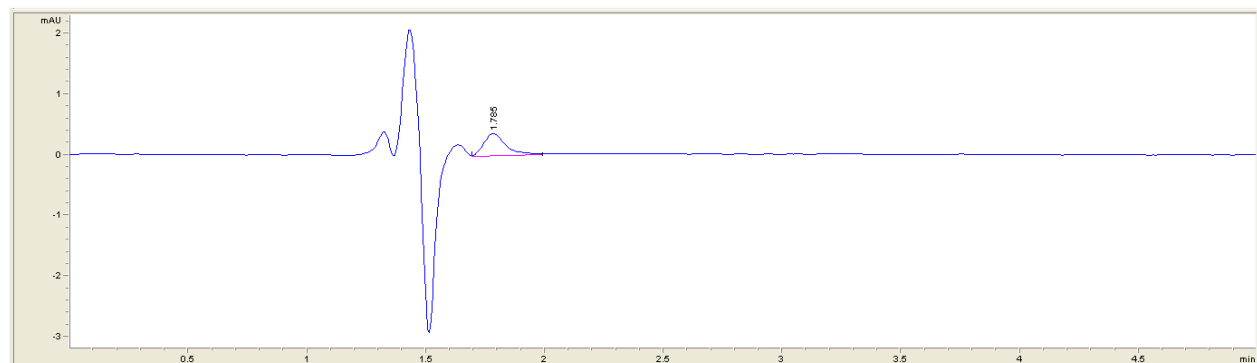
Resultaten

In het chromatogram van het water was na 5 minuten al een piek zichtbaar, deze werd in de loop van de tijd alleen maar groter. Bij de proefbereiding was na 2 uur al een duidelijke afname van de zuiverheid van de fenylefrinepiek te zien.

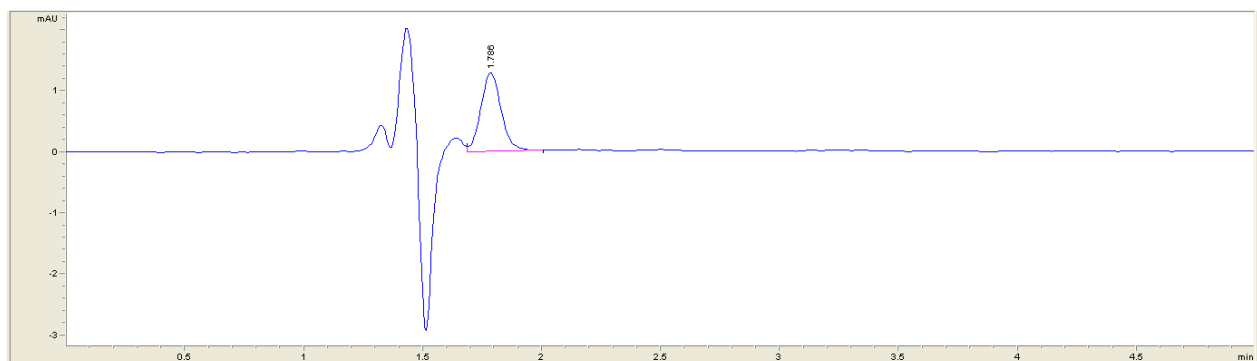
De piek die te zien was in de watermonsters had dezelfde retentietijd en hetzelfde spectrum als de verontreiniging in de preparaten levothyroxine en fenylefrine. De onzuiverheid van de proefbereiding was overeenkomstig met de eerder gevonden afwijking in de preparaten.



Chromatogram van water



Chromatogram van water + slangen t=5min



Chromatogram van water + slangen t=120min

Conclusie

De onzuiverheden in de levothyroxine en fenylefrine injectie zijn gelijk aan elkaar. Deze verontreiniging is afkomstig uit de slangen die bij het productieproces gebruikt zijn.

De reden dat dit probleem niet eerder geconstateerd is, komt doordat in de zomer van vorig jaar de productie is overgestapt naar disposable siliconen slangen. Bij de aanschaf van de nieuwe slangen is er niet gekeken naar de geschiktheid. Ondertussen wordt er gekeken naar slangen die geschikt zijn voor farmaceutische doeleinden. Bij levothyroxine worden nu platinum cured slangen gebruikt.