



LEIDS UNIVERSITAIR MEDISCH CENTRUM

VTGM

**Closure integrity testen Becton-Dickinson (BD) spuit
Stabiliteitsonderzoek infuusvloeistof in BD spuit**

Willy Ramp-Koopmanschap



Voor Toediening Gereed Maken (VTGM)

- Wat zijn leachables en extractables?
- BD spuit in principe geschikt?
- Closure integrity van BD spuiten
 - Kleurtest
 - Microbiologische test
 - (Closure integrity van glazen injectievials voorzien van lyo-stopper en felsep)
- Laboratorium keuringen
 - stabiliteitsonderzoek

Betekenis:

•LEACHABLES

•Uit het materiaal lekkende stoffen (spuiten)

- Polymeren bevatten een aantal additieven

•EXTRACTABLES

•Stoffen die onder 'stresscondities' vrijkomen (spuiten)

- Extreme pH omstandigheden
- Verhoogde temperatuur
- Organische oplosmiddelen

BD spuit in principe geschikt?

- Eisen in Ph Eur 3.2.8 monografie: 'Sterile single-use plastic syringes'
- Bedoeld voor direct gebruik
- Indien spuit aan de eisen voldoet, is deze geschikt voor injectie
- Aanname: indien vorgevulde spuit aan eind bewaartermijn voldoet, is deze dus ook geschikt voor bewaren

BD spuit in principe geschikt?

test	eis	inkeur	1 mnd koel	3 en 6 mnd vries
Ethyleenoxide ¹	≤ 10 ppm	-!!-	-	-
Siliconenolie ¹	≤ 0,25mg/cm ²	voldoet	-	-
Uiterlijk ²	helder en kleurloos	-	voldoet	voldoet
UV abs 360-220nm ²	≤ 0,40	-	0,07	0,08
Reduceerbare Verbindingen ²	≤ 3,0ml van 0,01M thio	-	<0,05ml	<1,3ml
pH ²	reageert neutraal	-	voldoet	voldoet
Pyrogenen ¹	<i>konijn</i>	-	-	-
Steriliteit ¹	<i>steriel</i>	-	-	-

3 mnd vriezer = 2,7 mnd vriezer + 1 wk kamertemp
 6 mnd vriezer = 5,7 mnd vriezer + 1 wk kamertemp
 laatste dag is steeds bij 30°C bewaard (ipv 37°C)

- Conclusie 2007: de BD spuiten zijn in principe geschikt voor het bewaren van waterige infuusoplossingen gedurende 1 maand in de koelkast of maximaal 3-6 maanden in de vriezer
- Spuiten van andere fabrikanten zijn niet onderzocht

- Onbedoeld verlies en/of microbiologische besmetting van de inhoud van de spuit voorkomen
- Kleurtest
- Microbiologische test

Kleurtest $KMnO_4$ oplossing
Testoplossing met onderdruk



Kleurtest Fluoresceïne oplossing

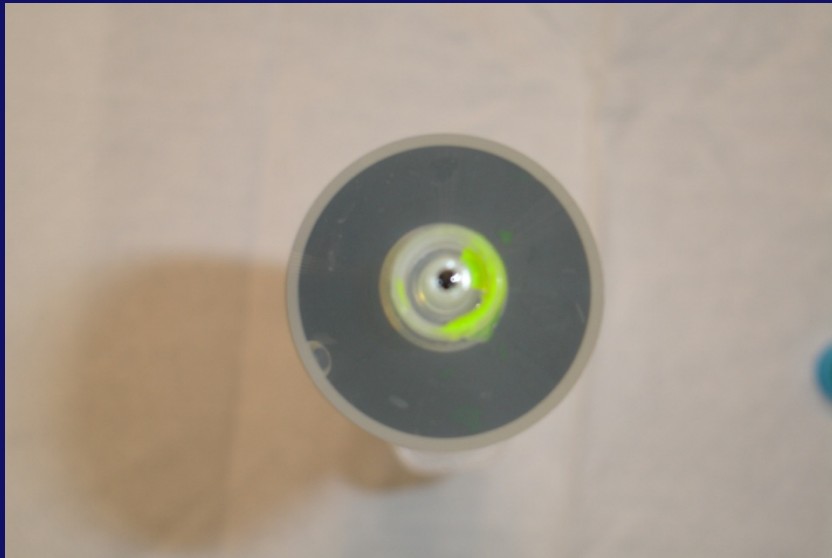
Uiteindelijke opstelling



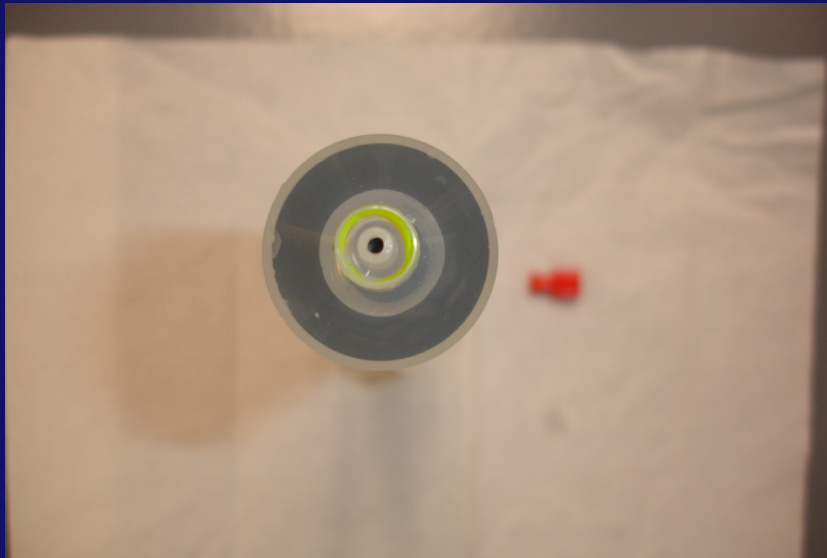
Benodigd glaswerk



Kleurtest Fluoresceïne oplossing



Kleurtest Fluoresceïne oplossing



Kleurtest Fluoresceïne oplossing





Spuit uit de vriezer

3 maanden vriezer ontdooien en 24 uur in de stoof
bij 30 graden Celsius

Kleurtest Fluoresceïne oplossing

- Resultaten van 18 spuitjes met blauwe dop (gedopt door de Smartfiller) en 18 spuitjes met rode dop
- Alle spuitjes visueel in daglicht beoordeeld
 - geen fluoresceïne te zien
- Alle spuitjes onder UV 366 nm
 - geen fluoresceïne te zien
- 9 spuitjes met blauwe dop en 9 spuitjes met rode dop vergelijken met water en standaardoplossing fluoresceïne
 - alle monsters zien eruit als water

- Conclusie
 - Spuiten closure integrity aangetoond
 - De luer verbinding niet steriel (kan zijn) is
 - Bewaren in de vriezer niet mogelijk



Closure integrity van glazen injectievials
voorzien van lyo stopper en felscap

- 2 x per jaar worden 600 spuitjes gevuld met bouillon, en bebroed bij 35 graden Celsius
- Spuitjes worden op 7 en 14 dagen afgelezen
- Conclusie: microbiologische test voldoet

Smartfiller (automatische spuitenvuller)



- Stabiliteit
 - eenvoudige oplossingen
 - complexe oplossingen

- Keuring door het laboratorium

- Is oplossing stabiel in spuit?
 - Verdamping?
 - Adsorptie aan spuitwand of plunjer?
 - Interactie met spuitwand of plunjer (weekmakers, versnellers vulcanisatieproces)?
 - Introductie lucht tijdens optrekken in spuit (oxidatie)?
- Doel: 1 maand koel (dit was ≤ 8 dg koel)

Product	Tijdstip(dg)	Helder, kleurloos	gehalte	pH	Osmol.
KCl 1mmol/ml	0	Ja	1.00-1.01	-	360-364
	31**	Ja	1.00-1.00	6.2-6.3	368-371
Glucose 5%	0	Ja	4.99-4.99	4.2-4.3	293-295
	31**	Ja	4.99	4.4	298
Glucose 10% + min.*	0	Ja	9.64-9.64	4.9-5.0	-
	31**	Ja	9.64	4.9	-

* Gehaltes mineralen (Na, K, Mg, Ca, Cu en Zn) na 31dg onveranderd

** 28 dg koel + 3 dg kamertemperatuur

NB geen UV analyse uitgevoerd

Product	Tijdstip (dg)	Gehalte	Metabisulfiet $\mu\text{g/ml}$	pH	bijpieken (rel.opp.)	UV abs. 360-220nm
Dopamine 1mg/ml	0	0.97-0.98	16-16	3.9	geen	gb
	31*	0.97-0.98	14-14	4.0	geen	cf inkeur
Dobutamine 1.25mg/ml	0	1.22-1.23	13-15	3.7	2-2%	gb
	31*	1.23-1.24	9-13	3.8	5-5%	cf inkeur
Furosemide 2mg/ml	0	2.01-2.02	nvt	8.6	geen	gb
	31*	1.97	-	8.6	geen	cf inkeur
Midazolam 1mg/ml	0	1.01-1.02	nvt	3.6	geen	-
	31*	0.95-0.95	-	3.6	geen	-
Morfine 100 $\mu\text{g/ml}$	0	97-98	nvt	4.4	geen	gb
	31*	97-99	-	4.5	geen	cf inkeur
Noradrenaline 20 $\mu\text{g/ml}$	0	19.0-19.0	5-5	4.1	-	gb
	38*	18.9-19.0	4-4	4.2	2-25%	E280 >>

- Standpunt: spuiten niet op naam dus *voorraadbereiding*, elke charge voor gebruik patienten (beperkt) inkeuren
- Uit te vullen oplossing=halffabrikaat, deze wordt volledig gekeurd voor uitvullen
- Keuring gevulde spuiten dient relatief snel te gebeuren
- Keuring is mn. gericht op verwisseling bij gebruik kant-en-klare RTU-oplossing

- BD spuiten geschikt
- Closure integrity vastgesteld
- Houdbaar 3 maanden koel en 8 dagen satelliet waarvan 3 dagen kamertemperatuur