

VTGM op voorraad, van aanrecht tot GMPZ

(kwaliteitseisen voor voorgevulde
injectiespuiten)

D.J. Touw, P.P.H. Le Brun,
Namens Cie GMPZ



VTGM op voorraad

- Ready-to-use infusen
- Voorgevulde spuit

Ready-to-use infusen

- Geen handelsequivalent beschikbaar
- Produkt in glazen 50 ml injectieflacon
- Gemak voor de verpleging; direct met spuit optrekken en in pomp plaatsen
- Bereiding

Voorgevulde spuit

- Injectievloeistoffen (handelspreparaten) worden zonder bereidingshandelingen opgetrokken in een spuit
- Vanuit efficiëntie overwegingen geschiedt dat in (depot)apotheken voor meerdere patiënten en voor meerdere dagen tegelijk (VTGM op voorraad)
- Bij het proces 'VTGM op voorraad' wordt gebruik gemaakt van primaire verpakkingen (plastic spuit) die niet voor dat doel bestemd zijn

Voorgevulde spuit

- Uitgevulde spuit bestaat uit plastic huls, rubberen plunjer en plastic afsluiting
- Ontworpen om injectievloeistof mee op te trekken, gedurende maximaal 24 uur te bewaren
- Het is niet duidelijk wat de garanties zijn ten aanzien van het product tijdens een langere bewaartermijn

Voorgevulde spuiten

- Punt van zorg:
 - de disposables zijn niet op de markt gebracht met de intentie om als primair verpakkingsmateriaal voor producten op voorraad te dienen:
 - De producten worden erin bewaard gedurende een langere periode dan door de fabrikant aangegeven;
 - Het materiaal is van kunststof waarbij het risico op extractables en leachables niet kan worden uitgesloten.

Regelgeving

- Voor VTGM op voorraad is geen regelgeving.
- Er zijn specificaties voor injectiespuiten (USP, Ph Eur).
- Er zijn nog geen specificaties voor het totale product van spuit met oplossing.
- Je kunt uitgaan van bestaande specificaties voor injectiepreparaten b.v.
 - Deeltjes
 - Steriliteit
 - Pyrogenen
 - Gehalte

Onderzoek spuiten

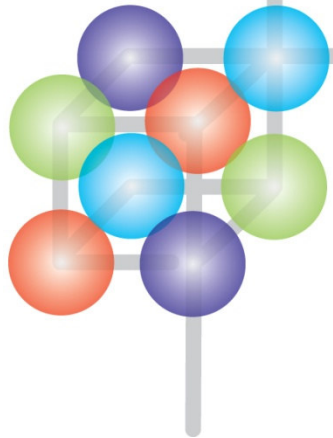
- Ph Eur 3.2.8
- USP 661

Specificaties algemeen (is dat centraal uitvoerbaar?)

- De kwaliteit van de spuiten moet op de volgende aspecten onderzocht worden:
 - Extractables, leakables, leachables (Ph Eur, USP)
 - Particulate matter (deeltjes afgifte)
 - Microbiologische integriteit (closure integrity)

Extractables, leakables, leachables

- Spuit vullen met water, zuur, base, alcohol
- Verschillende temperaturen en bewaartijd
- Beoordelen van:
 - helderheid en kleur oplossing
 - PH, buffercapaciteit
 - UV-spectrum
 - HPLC of GLC
 - Osmolaliteit
 - Reducerende stoffen
 - Verlies van de inhoud (door bijv. verdamping)
 - Pyrogenen



ELSIE

Extractables and Leachables
Safety Information Exchange

Progress and Current Initiatives

March 2010

**Goal: Develop database of safety information
on extractables and leachables**



Afgifte van deeltjes

- Voor VTGM producten op voorraad gelden redelijkerwijs gesproken ook de eisen voor particulate matter van de Europese Farmacopee zoals die ook gelden voor injectiepreparaten.
 - Werkgroep deeltjestelling WINAp

Microbiologische integriteit

- De afgesloten spuit met oplossing dient ook tijdens transport gesloten te blijven zodat geen microbiologische contaminatie kan optreden.

Microbiologisch onderzoek of fysisch chemisch?

- Microbiologisch:
 - Voordeel: bootst geforceerd de werkelijkheid na
 - Nadeel: vergt aanzienlijke ARBO/MILIEU voorzieningen
- Fysisch chemisch:
 - Voordeel: minder rigoreuze voorzieningen dan microbiologische aanpak
 - Nadeel: technologische problemen, aannemelijk maken dat resultaten extrapoleerbaar zijn naar microbiologische contaminatie

Voorbeeld microbiologisch onderzoek

- Spuit met daarin opgetrokken steriele bouillon (groeibevorderend medium) onderdompelen in een vat met micro-organismen. Na enige tijd spuiten er uit halen, schoonmaken en bebroeden.
- ARBO/Milieu/GMP?
- Aantal te onderzoeken spuiten?

Voorbeeld fysisch-chemisch onderzoek

- Spuiten afvullen met sterk gekleurde oplossing (b.v. methyleenblauw) en onderdompelen in een vat met water. Na enige tijd het water beoordelen op verkleuring.
- Omgekeerde werkelijkheid
- Aantal?



Specificaties produktspecifiek (door bereider)

- De voorgevulde spuitten moeten per soort bereiding op de volgende aspecten onderzocht worden:
 - Verenigbaarheid geneesmiddel – spuit (absorptie, adsorptie, afgifte)
 - Stabiliteit geneesmiddel

NVZA/WINAp project

- VTGM op voorraad projectgroep
- Input van vele leden noodzakelijk
- Onderzoek wat centraal kan worden gedaan en wat op lokatie moet worden uitgevoerd
- Advies hoe de kwaliteit van VTGM op voorraad verantwoord kan worden uitgevoerd door deels centrale beoordeling en deels decentraal