



LEIDS UNIVERSITAIR MEDISCH CENTRUM

VTGM op voorraad: SMART geformuleerd?

Kirsten Schimmel
8 november 2014

Specifiek

Meetbaar

SMART...

Tijd-
gebonden

Acceptabel

Realistisch

Specifiek

Waarmee en wat
moet het kunnen

Meetbaar

Resultaten van het
onderzoek

SMART

**Tijd-
gebonden**

Toekomst

Acceptabel

Goed en slecht nieuws

Realistisch

Assortiment en inzet
van diverse apparatuur

Specifiek: Doel en uitgangspunten in LUMC:

- *Het op voorraad gaan bereiden van een assortiment service-artikelen door de apotheek*

Waarom?

- vraag naar producten die meteen kunnen worden gebruikt op de afdeling is gestegen: minder besmettingsrisico. Past in de landelijke thema's voor medicatieveiligheid
- Deze producten zijn niet allemaal te koop
- satellietapotheek heeft behoefte aan 'ready to use' producten/spuiten die zonder verdere bewerking kunnen worden toegediend

- Inventarisatie behoeften kliniek en satelliet
 - Welke producten?
 - In eerste instantie: uitbreiding van RTU producten
 - Dopamine 1mg/ml
 - Dobutamine 1,25mg/ml
 - Midazolam 1mg/ml
 - Kaliumchloride 1mmol/ml
 - Furosemide 2mg/ml
 - Noradrenaline 20µg/ml
 - Heparine 400IE/ml
 - Ropivacaine 1mg/ml/sufentanil 0,5µg/ml
 - Morfine 1mg/ml



Doel: afleveren in perfusorspuiten

- Afleveren in spuiten is arbeidsintensiever; creëren capaciteit noodzakelijk:
 - Opschonen assortiment eigen productie
 - Automatisering spuiten vullen: batch-gewijs VTGM
 - Lange houdbaarheid gevulde spuiten noodzakelijk om efficiënte charges te kunnen bereiden
 - Halffabrikaten



VTGM op voorraad: ontrafeling van het proces

- Handmatig: leidt al snel tot arbo problemen
- Kleine charges mbv rollerpomp
 - Locatie: in satelliet of apotheek?
- Grote charges mbv automatische spuitenvuller:
 - Liefst met steriliseerbare spuiten
 - Moet met 50 ml spuiten die in LUMC worden gebruikt kunnen werken
 - Moet geschikt zijn voor plaatsing in cleanroom:
 - Gladde oppervlakken
 - Gebruik van zoveel mogelijk disposables
 - Snelheid van ca 300 spuiten per uur
 - Bij voorkeur ook etiketteer mogelijkheid
- Industriële machines maken vaak gebruik van ‘blow-fill-seal’ technologie, snelheid veel hoger dan noodzakelijk, zeer kostbaar
- 50 ml is groot volume voor automatische spuitenvullers





Aansluitpunt van de vulslang







Acceptabel: Ontwikkeling Knelpunten 1

- Verkrijgbaarheid smartfiller en vervolgens creëren faciliteit in LUMC
 - Plaatsing in aparte ruimte of bij bestaande apparatuur
 - Plaatsing in cross of downflow
- Daadwerkelijke behoefte in aantallen: is de smartfiller daar het meest geschikt voor?
- Wordt de gewenste afvulsnelheid bij alle volumina gehaald?
- Welke producten worden erin uitgevuld en in welke volumina zijn die beschikbaar?
 - Aseptisch proces: dus bij voorkeur steriele halffabrikaten
 - 1 liter verpakking is eigenlijk te klein bij automatisch uitvullen
 - Afweging: zelf tussenproduct maken of vanuit grondstoffen en meteen uitvullen (is dan aseptische voorraadbereiding)
- Houdbaarheid in de spuit

Knelpunten 2 *Verpakking en etikettering*

Verwachte bewaaromstandigheden:

- Vriezer + gecontroleerd ontdooien in apotheek
 - opslagruimte: let op plunjer bij volle spuit
- Integriteit spuiten:
 - bij invriezen neemt volume toe met ca 10%, neemt weer af bij ontdooien: opslagcapaciteit
 - Test met kleurstof, vloeistof komt achter plunjer na ontdooien
- Etiketteren
 - Etiketteren voor invriezen:
 - ingesealed in zak met zoveel mogelijk lucht verwijderd (vacuüm waarschijnlijk niet mogelijk)
 - Houdbaarheid na ontdooien zal vermeld moeten worden
 - Etiketteren na invriezen:
 - mits omzak te identificeren is, mogelijk problemen met condens na ontdooien

Spuit na invriezen



Meetbaar: Resultaten ontwikkelingsfase

Apparaat:

- smartfiller

Primair verpakkingsmateriaal:

- BD 50ml perfusorspuiten (20 ml mogelijk met andere carroussel)

Bewaaromstandigheden:

- Vriezer niet geschikt
- Koelkast: 3 mnd koel

Etiketteren:

- handmatig
- volautomatisch mogelijk in toekomst met ampuletikettermachine en transparant rondloopetiket

Resultaten: Validatie: doet het wat het moet doen (en doet het dat ook altijd?)



- Apparaat
 - IQ OQ PQ
 - Schoonmaak
 - Software
- Proces
 - Geschiktheid BD spuit
 - Microbiologisch
- Producten
 - Stabiliteit
 - Eenvoudige oplossingen
 - Complexe oplossingen

OQ:

Eis	Opmerkingen	Akkoord
CE-keurmerk		Ja
Goed en eenvoudig te reinigen	Componenten in contact met product zijn disposable, verder eenvoudig	Ja
Uitvulpunt druppelt niet als er geen contact is met spuit		Ja
Smartfiller verwijdt dop	Opstarten moet in juiste volgorde om armen in goede positie te krijgen. Indien niet juist dan wordt spuit niet gevuld. Bij te lage temp in de ruimte is beginstand armen niet goed.	Ja *
Juiste volume, geen verloop in volume	Steekproefsgewijs	Ja
Dop wordt goed op spuit geplaatst	8 spuiten (4 charges), kracht op plunjer: dop mag niet loslaten	Ja
Carrousel voert de spuiten aan		Ja
Alarmen	Bij uitval stroom tijdens uitvulproces moeten instellingen van een charge opnieuw worden ingevoerd	Ja

* Risicoinschatting: apparaat weigert te vullen, geen risico op verkeerd afge vulde spuit

Bevindingen nav OQ

- Aanvoer spuiten: beperkt aantal per keer
- Opvangbak voor gevulde spuiten
- Temperatuur van de achtergrondruimte $>19^{\circ}\text{C}$

Software:

- Risico-inschatting: apparaat voert geen bewerking uit met product (mengen etc)
- Mogelijk risicovolle stappen functioneel getest tijdens OQ: (opstarten), vullen, sluiten

Schoonmaak is nvt want allemaal disposables

- Eisen in Ph Eur 3.2.8 monografie: “Sterile single-use plastic syringes”
- “Intended for immediate use”
- Indien spuit aan de eisen voldoet, is deze geschikt voor injectie
- Aanneame: indien voorgevulde spuit aan eind bewaartermijn voldoet, is deze dus ook geschikt voor bewaren
 - Bijv: PhEur: 24hr in stoof bewaren: spuiten eerst cf gewenste bewaartermijn bewaard, daarna PhEur test uitgevoerd
- Doel: in eerste instantie 1mnd koel / 3-6mnd vriezer, uiteindelijk 3mnd koel

- Test op deeltjes aan begin en einde bewaartermijn
- Closure integrity: gaat er niets in/uit de spuit
 - In 1^e instantie indirect: microbiologische validatie
 - Testen met kleurstof
 - onder reële bewaaromstandigheden (koel)
 - mogelijk onder vacuüm iets lekkage bij de dop?
(meting zeer gevoelig, vacuüm niet realistisch?)



Resultaten BD spuit

test	eis	inkeur	1 mnd koel	3 en 6 mnd vries
Ethyleenoxide	$\leq 10 \text{ ppm}$	certificaat	-	-
Siliconenolie	$\leq 0.25 \text{ mg/cm}^2$	voldoet	-	-
Uiterlijk	helder en kleurloos	-	voldoet	voldoet
UV abs 360-220nm	≤ 0.40	-	0.07	0.08
Reduceerbare Verbindingen	$\leq 3.0 \text{ ml van } 0.01 \text{ M thio}$	-	$< 0.05 \text{ ml}$	$< 1.3 \text{ ml}$
pH	reageert neutraal	-	voldoet	voldoet
Pyrogenen	<i>konijn</i>	-	-	-
Steriliteit	<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)

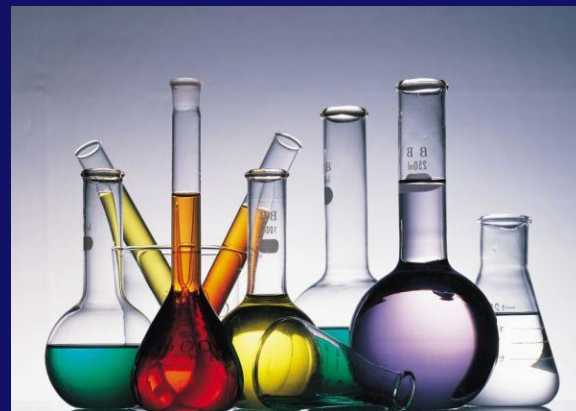
- Simulatie van de bereiding mbv Caso bouillon
- Machine vult zonder lucht af: aseptisch ca 5ml lucht toegevoegd
- 300 spuiten per bewaarconditie, beoordeling na 7 en 14 dgn
- Geteste bewaaromstandigheden:
 - Direct na uitvullen
 - 1 maand koel
 - 2 maanden vriezer + 1 maand koel
 - 3 maanden koel
- Onder alle bewaaromstandigheden geen groei

- Grootste charge: 550 spuiten:
 - 2x per jaar bouillonsimulatie
 - Na iedere bereiding: 9 spuiten met gebruikte slangenset, vrijgifteparameter

- Alle producten: eenmalig steriliteitstest bij start en einde bewaartermijn
 - 4 producten, 20 spuiten per charge
 - Geen groei



- Algemeen standpunt:
 - Vooraf onderzoek op 2 onafhankelijk bereide charges
 - Inkeuring 95-105% declaratie
 - Na bewaren 90-105% declaratie
 - Bewaren onder worst-case condities
- Uitzondering: eenvoudige oplossingen waarvan stabiliteit geen issue is (bijv KCL):
 - onderzoeken van 1 charge



- 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)?
 - (Invloed van bevriezen en ontdooien?)
- Doel: $\geq 3\text{mnd}$ in koelkast (dit was $\leq 8\text{dg}$ koel)

Product	Tijdstip(mnd)	Helder, kleurloos	Gehalte	pH	Osmol.
KCl 1mmol/ml	0	Ja	1.01	6.2	188
	3	Ja	1.02	5.9	187
Glucose 5%	0	Ja	5.00		
	3	Ja	5.04		
Glucose 10% + mineralen	0	Ja	9.64		
	3*	Ja	10.0		

*Gehaltes mineralen na 3 mnd onveranderd



dreamstime.com

Stabiliteit complexe oplossingen

Product	Tijdstip (mnd)	Gehalte	Metabisulfiet $\mu\text{g/ml}$	pH	bijpieken (rel.opp.)	UV abs. 360-220nm
Dopamine 1mg/ml	0	0.96	19	3.9	geen	gb
	3				geen	cf inkeur
Dobutamine 1.25mg/ml	0				2-2%	gb
	1				5-5%	cf inkeur
Furosemide 2mg/ml	0				geen	gb
	3				geen	cf inkeur
Midazolam 1mg/ml	0				geen	-
	5.5				geen	-
Morfine 1 mg/ml	0	1.01	nvt	4.3	geen	gb
	3	0.99	-	4.3	Geen	cf inkeur
Noradrenaline 20 $\mu\text{g/ml}$	0	19.0-19.0	5-5	4.1	-	gb
	1	18.9-19.0	4-4	4.2	2-25%	E280 >>



Keuring door Lab: ja en nee

- Spuiten met 3 mnd hbhd: ja
 - Standpunt: spuiten niet op naam dus *voorraadbereiding*, elke charge voor gebruik patiënten (beperkt) inkeuren
 - Uit te vullen oplossing=halffabrikaat, deze wordt volledig gekeurd voor uitvullen
 - Keuring gevulde spuiten dient relatief snel te gebeuren
 - Binnen 7dgn (dan ook uitslag bouillonspuiten bekend)
 - Keuring is mn gericht op verwisseling bij gebruik kant-en-klare RTU-oplossing
- Spuiten met <8 dgn hbhd: nee
 - Aflevering via satelliet: altijd pt te achterhalen
 - Steriele (half)fabrikaten
 - Kleine charges, klein afbreukrisico

Korte termijn

- Afschaffen van aantal RTU producten
- Automatisch etiketteren

Lange termijn???

- Uitvullen in steriliseerbare spuiten



Korte termijn

- ARBO en veilig gnm gebruik combineren
- Smartfiller is 1 vd hulpmiddelen
- Slim inzetten van RTU en RTA

Lange termijn???

- Automatisch etiketteren
- Uitvullen in steriliseerbare spuiten



