

Z3 ASEPTISCHE HANDELINGEN

Inleiding

Veel geneesmiddelen moeten eerst een bewerking ondergaan voordat zij kunnen worden toegediend. Voorbeelden zijn het breken van tabletten of het klaarmaken van een injectie. Genoemde bewerking wordt aangeduid met de term 'voor toediening gereed maken' (VTGM), hetgeen in essentie een verpleegkundige handeling is. *Aseptische handelingen* zijn handelingen die aan *steriele* geneesmiddelen worden verricht om deze gereed te maken voor toediening aan de patiënt. Aangezien deze werkwijze niet is opgenomen in de GMP-richtsnoeren is dit hoofdstuk aan de GMP-Z toegevoegd. Het is een veldnorm voor de borging van aseptische handelingen.

Aseptische handelingen moeten niet verward worden met *aseptische bereidingen*.

In de GMP-richtsnoeren annex 1 is beschreven wat onder '*aseptische bereidingen*' wordt verstaan: het bereiden van steriele voorraadproducten vanuit grondstoffen, waarbij geen sterilisatie in de eindverpakking kan worden toegepast.

In tegenstelling tot de aseptische bereidingen zijn kenmerken van aseptische handelingen: uitgaan van steriele producten, steriliteit behoudende werkwijze toepassen, korte duur van de handeling, korte bewaartermijn voor toediening.

Een belangrijke reden om het voor toediening gereed maken te laten gebeuren in of onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisapotheek is de betere borging van het proces en reductie van het aantal medicatiefouten waardoor schade aan de patiënt wordt voorkomen.

Afhankelijk van de processen en op basis van een risico-evaluatie wordt er gesproken over

- aseptische handelingen voor individuele patiënten op naam
- aseptische handelingen voor een beperkt aantal patiënten (niet op voorraad)
- aseptische handelingen op voorraad

Aseptische handelingen voor een beperkt aantal patiënten hebben de volgende kenmerken:

- bestemd voor individueel herleidbare patiënten
- per afdeling is herleidbaar welk chargenummer is geleverd op welk moment
- de maximale chargegrootte bedraagt circa 20 eenheden

Aseptische handelingen met risicovolle stoffen (radiofarmaca, cytostatica) vereisen naast de maatregelen om het product te beschermen tegen contact met de bereider, ook maatregelen om de bereider te beschermen tegen contact met het product. Deze extra maatregelen zijn beschreven in GMP-Z hoofdstuk Z4, Handelingen met risicovolle stoffen en producten.

Het risico op contaminatie van het product tijdens een aseptische handeling wordt bepaald door het type aseptische handeling, de omstandigheden waaronder de handelingen plaatsvinden, inclusief de voorzieningen en de eventuele microbiologische kwetsbaarheid van het product.

Deze bepalen samen de te nemen voorzorgsmaatregelen bij het uitvoeren van een aseptische handeling. Uitgangspunt hierbij is niet de exacte locatie waar de handelingen worden uitgevoerd of het specifieke type personeel dat men hiervoor inzet. Een bepaald type handeling dient onder alle omstandigheden onder dezelfde waarborgen plaats te vinden.

Naast de mens als belangrijke verspreidingsbron van micro-organismen komen micro-organismen de laminaire flow kast (LAF-kast) / veiligheidswerkbank (vwb) / isolator binnen via niet-steriel verpakte materialen (ampullen, flacons etc). Ook als de materialen goed zijn gedesinfecteerd is de kans op versleping van micro-organismen via de materialen in de LAF-kast / vwb / isolator niet 100% uitgesloten. In de LAF-kast /vwb/isolator worden deze micro-organismen overgedragen op de steriele handschoenen van de uitvoerder en op het werkblad. Op basis van risico-evaluatie vormen niet zorgvuldig desinfecteren van de niet-steriel verpakte materialen, in het bijzonder de kritische punten van de niet-steriel verpakte materialen en onvoldoende non-touch werken de grootste risico's voor contaminatie van het product. Verder is het risico van contaminatie via de lucht beperkt. Kritische punten van niet-steriel verpakte materialen zijn rubber stoppen en halzen van ampullen.

De product-specifieke kenmerken ten aanzien van parenterale producten staan beschreven in de Summary of Product Characteristics (SmPC) van het desbetreffende product, aangevuld met

algemene richtlijnen rondom aspecten als hygiëne en scholing zoals bijvoorbeeld beschreven in de VMS Praktijkgids 'High Risk Medicatie: klaarmaken en toedienen van parenteralia'. Indien wordt afgeweken van de SmPC (bijvoorbeeld het toekennen van een langere fysisch-chemische of microbiologische houdbaarheid) dan biedt de GMP-Z3 richtlijn de basis voor het borgen van deze handelingen. Afwijken van de richtlijnen beschreven in de GMP-Z3 is toegestaan mits dit gebeurt op basis van een onderbouwde en gefundeerde risico-evaluatie.

Aseptische handelingen worden microbiologisch gezien ingedeeld in twee categorieën:

Eenvoudige aseptische handelingen (laag-risico): deze kenmerken zich door een beperkt aantal handelingen, die in korte tijd uitgevoerd kunnen worden, zoals bijvoorbeeld het oplossen van een injectiepoeder en het toevoegen aan een infuus.

Complexe aseptische handelingen (hoog-risico): hiervan spreken we bij een groter aantal en/of bij ingewikkelde handelingen, waardoor er langere tijd mee gemoeid is en de kans op microbiologische contaminatie toeneemt.

Of een handeling een laag of een hoog risico kent met betrekking tot kans op fouten bij VTGM, kruiscontaminatie en / of microbiologische contaminatie, hangt af van de omstandigheden zoals de deskundigheid van personeel, werkomstandigheden, houdbaarheid en toedienroute. Dit dient per product en per omstandigheid te worden beoordeeld in een risico-evaluatie. Deze risico-evaluatie mag ook op het niveau van een groep producten waarvan de aseptische handelingen vergelijkbaar zijn.

Aseptische handelingen kunnen uitgevoerd worden onder de volgende omstandigheden:

Beperkte productbescherming: op een schoon en gedesinfecteerd werkblad.

Verhoogde productbescherming: in een LAF-kast of vwb zonder geclassificeerde achtergrondruimte.

Maximale productbescherming: in een LAF-kast of vwb met een klasse D achtergrondruimte.

Op de verpleegafdeling worden dagelijks veel geneesmiddelen voor toediening gereed gemaakt onder beperkte productbescherming met een korte houdbaarheid. Ter verdere verhoging van de medicatieveiligheid en de wens om dit proces efficiënter en dichtbij de patiënten op de verpleegafdeling uit te kunnen voeren wordt naast de beperkte productbescherming gebruik gemaakt van de categorie verhoogde productbescherming.

De eisen die gesteld worden aan de mate van productbescherming zijn opgenomen in deze richtsnoeren. Gezien het grotere aantal patiënten en daarmee het grotere afbreukrisico vinden aseptische handelingen op voorraad uitsluitend onder maximale productbescherming plaats. Eenvoudige aseptische handelingen kunnen op basis van een risico-evaluatie onder alle drie de condities worden uitgevoerd.

Richtsnoeren GMP-Z Z3

Personeel

Z3.1 Het kleding- en handhygiëneregime wordt voor de verschillende gradaties van productbescherming¹ als volgt uitgevoerd:

	Beperkte product-bescherming	Verhoogde product-bescherming	Maximale product-bescherming
Kleding	Dienstkleding conform beleid (verpleeg)afdeling en WIP richtlijn ziekenhuis, niet-steriele handschoenen	<i>Achtergrondruimte:</i> Dienstkleding bestaande uit: dagelijks schoon broekpak (kleding mag niet onbeschermd buiten de aangewezen ruimte gedragen worden), haarbedekking, indien van toepassing baardmasker, mond-neusmasker ² , niet-steriele handschoenen <i>Vervolgens door de bereider aan te trekken:</i> dagelijks schone overjas en per sessie ³ schone lange mouwstukken en steriele handschoenen (per product of elke 15 minuten desinfecteren).	<i>Achtergrondruimte</i> Dienstkleding identiek aan bereider, handschoenen mogen ook niet steriel zijn Dienstkleding bestaande uit: dagelijks schoon broekpak of schone overjas met lange mouwen nauwsluitend om de pols (kleding mag niet onbeschermd buiten de aangewezen ruimte gedragen worden), dagelijks schone sokken, haarbedekking, indien van toepassing baardmasker, mond-neusmasker ² , apart schoeisel en per sessie ³ steriele handschoenen (per product of elke 15 minuten desinfecteren).
Overig	Geen zichtbare sieraden Geen horloges Geen persoonlijke eigendommen, waaronder mobiele telefoons	Geen zichtbare sieraden Geen make-up Geen horloges Geen persoonlijke eigendommen, waaronder mobiele telefoons	Geen zichtbare sieraden Geen make-up Geen horloges Geen persoonlijke eigendommen, waaronder mobiele telefoons

¹ Productbescherming en hygiënemaatregelen

Productbescherming wordt mede bereikt door kledingvoorschriften en handhygiëne (handreiniging en handdesinfectie) toe te passen. Kledingvoorschriften en desinfectie van handen en handschoenen zijn erop gericht om besmetting van producten met micro-organismen te verminderen. Kledingvoorschriften kunnen in een lokale situatie afwijken van de genoemde maatregelen in tabel 1. Een voorbeeld hiervan is als op de verpleegafdeling ziekenhuisbrede kledingregels gelden zoals dienstkleding met korte mouwen.

² Mond-neusmasker

Bij verhoogde en maximale productbescherming wordt een mondneusmasker voorgeschreven om het product tegen deeltjes (die micro-organismen bevatten) uit de uitgeademde lucht en speeksel van de bereider te beschermen. Met een mond-neusmasker wordt een chirurgisch masker bedoeld.

³ Sessie

Een sessie bestaat uit een aantal handelingen, die in een aaneengesloten tijdvak worden uitgevoerd

Handhygiëne	Handen wassen en desinfecteren voor start van een sessie	Handen wassen en desinfecteren voor start van een sessie. Handen steeds opnieuw desinfecteren voordat steriele handschoenen worden aangetrokken. Handschoenen per product of elke 15 minuten desinfecteren.	Handen wassen en desinfecteren voor start van een sessie. Handen steeds opnieuw desinfecteren voordat steriele handschoenen worden aangetrokken. Handschoenen per product of elke 15 minuten desinfecteren.
-------------	----------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabel 1 Aseptische handelingen Kleding- en handenhygiëneregime

Z3.2 Alle medewerkers die aseptische handelingen uitvoeren of hierbij betrokken zijn volgen scholing, vastgelegd in een scholingsprogramma en leggen periodiek (1-2x per jaar) een kwalificatie af voor het uitvoeren van aseptische handelingen. Ook schoonmaakpersoneel volgt een scholingsprogramma. Omdat voor onderhoud vaak extern personeel wordt ingezet geldt hierbij het volgende: onderhoudspersoneel moet kunnen aantonen dat het geschoold en bekwaam is. Indien dat niet het geval is, mag het onderhoudspersoneel uitsluitend onder begeleiding van geschoolde en bekwaame medewerkers de ruimten betreden.

Voor de scholing gelden de volgende eindtermen:

	Beperkte product-bescherming	Verhoogde product-bescherming	Maximale product-bescherming
Eindtermen apothekersassistenten/ medewerkers			
Kennis en beheersing van algemene principes van kwaliteitsborging, waaronder controles en vastleggen van gegevens	x	x	x
Kennis en beheersing van hygiënemaatregelen (kleding, persoonlijke hygiëne, schoonmaak/ desinfectie)	x	x	x
Kennis en beheersing van farmaceutische microbiologie en microbiologische monitoring van ruimten en personeel		x	x
Kennis en beheersing van aseptische technieken	x	x	x
Kennis en beheersing van het werkingsprincipe van de LAF-kast, de vwb en/of de isolator en van het toepassen van aseptische technieken daarin		x	x
Eindtermen schoonmaakpersoneel en onderhoudspersoneel			
Kennis en beheersing van algemene principes van kwaliteitsborging, waaronder controles en vastleggen van gegevens		x	x
Kennis en beheersing van hygiënemaatregelen (kleding, persoonlijke hygiëne, schoonmaak/ desinfectie)	x	x	x

Tabel 2 Aseptische handelingen Eindtermen scholingsprogramma

- Z3.3** De scholingsstatus van iedere medewerker die aseptische handelingen uitvoert, alsmede van schoonmaakpersoneel (en onderhoudspersoneel indien van toepassing), is aantoonbaar vastgelegd.
- Z3.4** Alle medewerkers die aseptische handelingen uitvoeren onder verhoogde en maximale productbescherming worden gekwalificeerd middels het uitvoeren van een serie aseptische handelingen met bouillonoplossing en een audit op aseptisch werken. Deze kwalificatie wordt tenminste 1 maal per jaar herhaald. De resultaten worden aantoonbaar vastgelegd. Tevens dienen de medewerkers de praktijkervaring te onderhouden door deze handelingen regelmatig uit te voeren

Ruimten en apparatuur

Z3.5 De volgende eisen worden gesteld aan de werkruimte en achtergrondruimte:

	Bepaalde product-bescherming	Verhoogde product-bescherming	Maximale product-bescherming
Werkruimte	werkblad	LAF-kast , veiligheids-werkbank of isolator	LAFkast, veiligheids-werkbank of isolator
Werkruimte classificatie	geen eis	M.b.t. microbiologie en deeltjes conform Klasse A lucht in rust **	M.b.t. microbiologie en deeltjes conform Klasse A lucht in rust**
Achtergrondruimte	rustige omgeving, geen eis	Aparte ruimte, die uitsluitend gebruikt wordt voor (de voorbereidingen van) aseptische handelingen en waarin alleen de materialen liggen, die gebruikt worden voor die aseptische handelingen; beperkt toegankelijk en goed te reinigen.	afgescheiden; beperkt toegankelijk; goed te reinigen, sluis, gladde afwerking
Achtergrondruimte classificatie	geen eis	geen eis	Minimaal GMP klasse D*

Tabel 3 Aseptische handelingen Ruimten en apparatuur

*Werkzaamheden mogen uitgevoerd worden in klasse D als er een risico-evaluatie is opgesteld waarin onderbouwd wordt voor de eigen site dat klasse D voldoende is voor de uitgevoerde werkzaamheden, daarbij dienen de monitoringsresultaten van de betreffende site meegewogen te worden.

** Klasse A lucht: Lucht die een filter is gepasseerd dat in staat is om deze lucht qua deeltjes te laten voldoen aan de specificaties van klasse A lucht. Er is geen vereiste voor continue deeltjes monitoring en de criteria voor een klasse A omgeving zijn niet van toepassing

Z3.6 Classificatie van de werk- en achtergrondruimte, klasse A en D, vindt tenminste 1x per jaar plaats. Bij onderhoud, wijzigingen of storingen vindt een impactanalyse plaats en wordt de noodzaak en uitgebreidheid van herclassificatie vastgesteld.

Z3.7.1 De werkruimte wordt dagelijks voor aanvang van de 1^e sessie gedesinfecteerd door middel van wipen met alcohol 70% of isopropylalcohol. Voor de LAF-kast en vwb betekent dit dat ook de wanden en het plafond (van de LAF-kast) worden gedesinfecteerd. Voor elke nieuwe sessie aseptische handelingen wordt het werkblad wederom gedesinfecteerd door middel van wipen. Daarnaast dient de werkruimte (werkblad, horizontale LAF-kast, de vwb en/of de isolator) periodiek gereinigd en gedesinfecteerd te worden.

Z3.7.2 Er moet aandacht worden besteed aan de manier waarop niet-steriele materialen de werkruimte in worden gebracht. Dit kan bijvoorbeeld worden gedaan door het wipen van niet steriel verpakte materialen buiten de horizontale LAF-kasten en veiligheids-werkbank. De kritische punten (b.v. hals van een ampul, aanprikkrubber) worden in de horizontale LAF-kast, de veiligheids-werkbank en/of de isolator (nogmaals) gewiped.

Z3.8 De middelen en materialen gebruikt voor reiniging en desinfectie van de werkruimte en achtergrondruimte alsmede de frequentie is vastgelegd in protocollen.

Monitoring

Z3.9

Microbiologische monitoring vindt plaats conform onderstaande tabel. De resultaten worden vastgelegd en binnen redelijke termijn (afhankelijk van de aard van de overschrijdingen) door een ter zake deskundige beoordeeld en geëvalueerd. Bij afwijkingen worden de resultaten van lucht, handen en werkblad betrokken in de beoordeling en evaluatie.

		Beperkte product-bescherming	Verhoogde product-bescherming	Maximale product-bescherming
Monitoring werkruimte	lucht	-	-	+
	handen	-	+	+
	werkblad	-	+	+
Monitoring achtergrond-ruimte	lucht	-	-	+

Tabel 4 Aseptische handelingen Monitoring

Toelichting op monitoring werkruimte in LAF-kast, vwb of isolator

Microbiologische monitoring in de LAF-kast, VWB of isolator vindt plaats volgens onderstaand schema

Locatie	Soort onderzoek	Initiële monitoring	Routine monitoring
Lucht	Sedimentatieplaat ø 90 mm achter/naast werkveld	Iedere sessie gedurende tot 100 monsters (=100 sessies)	Als de resultaten na de initiële fase onder de grenswaarden liggen (zie onder tabel) kan de frequentie verlaagd worden naar 1 x per dag
Van beide handen van de uitvoerder 5 vingers aan het eind van het aseptisch handelen / vóór verwisselen handschoenen	Contactafdruk ø 90 mm	Iedere sessie na uitvoeren handeling /vóór verwisselen handschoenen tot 100 monsters (=100 sessies)	Als de resultaten na de initiële fase onder de grenswaarden liggen (zie onder tabel) kan de frequentie verlaagd worden naar 1 x per dag na aseptisch handelen- en/vóór verwisselen handschoenen
Werkblad na uitvoeren aseptisch handelen en vóór desinfectie	Contactafdruk ø 55 mm	Na iedere sessie voor desinfectie op de plek waar is gewerkt tot 100 monsters (=100 sessies)	Als de resultaten na de initiële fase onder de grenswaarden liggen (zie onder tabel) kan de frequentie verlaagd worden naar 1 x per dag na een sessie voor desinfectie op de plek waar is gewerkt

Voor lucht geldt gemiddeld <1 kve per 240 minuten. De grenswaarden voor lucht gelden per 240 minuten. Als een plaat kortere tijd open staat wordt het resultaat over die periode aangehouden. Omrekenen naar 240 minuten geeft onjuiste informatie en wordt derhalve afgeraden.

De volgende grenswaarden zijn van toepassing voor handen en werkblad: voor verhoogde productbescherming < 1 op 5 monsters gecontamineerd met 1 of meer kve per locatie (handen / werkblad in achtereenvolgende sessies). Voor maximale productbescherming is dit (1) gemiddeld < 1 kve en (2) < 1 op 10 monsters gecontamineerd met 1 of meer kve per locatie (lucht / handen / werkblad in achtereenvolgende sessies). Bij overschrijding dient nader onderzoek te worden ingesteld naar de oorzaak en er dienen corrigerende maatregelen te worden ingevoerd. Hierbij moet teruggaan naar initiële monitoringsfrequentie worden overwogen. Zie ook LNA procedure microbiologische monitoring, opstellen bemonsteringsplan en beoordelen van de resultaten.

Toelichting op monitoring achtergrondruimte

Microbiologische monitoring van de achtergrondruimte vindt plaats volgens onderstaand schema

Locatie	Soort onderzoek	Initiële monitoring	Routine monitoring
Lucht	Sedimentatieplaat ∅ 90 mm	1x per dag tijdens een bereidings-sessie tot 10 monsters per meetpunt	1x per maand tijdens een bereidings-sessie. Indien de resultaten na de initiële fase onder de grenswaarden liggen

De volgende grenswaarden zijn van toepassing voor lucht in operation: actielimiet: gemiddeld < 100 kve per 240 minuten (klasse D) of gemiddeld 50 kve per 240 minuten (klasse C). Platen worden opengezet gedurende een hele sessie die representatief is voor de dagelijkse praktijk. Bij sessie duur < 240 minuten is omrekenen naar 240 minuten niet nodig. Dit geeft onjuiste informatie en wordt derhalve afgeraden. Indien de resultaten na 10 monsters (=10 dagen) onder de grenswaarden liggen, kan worden overgegaan op routine monitoring. Bij overschrijding dient nader onderzoek te worden ingesteld naar de oorzaak en dienen corrigerende maatregelen te worden ingevoerd. Hierbij moet teruggaan naar initiële monitoringsfrequentie worden overwogen. Zie ook LNA procedure microbiologische monitoring, opstellen bemonsteringsplan en beoordelen van de resultaten.

Documentatie⁴

Aseptische handelingen individuele patiënt / beperkt aantal patiënten

Z3.10 Bij aseptische handelingen voor de individuele patiënt / een beperkt aantal patiënten worden afwijkingen ten opzichte van de SPC betreffende de indicatie, wijze van klaarmaken of houdbaarheid vastgelegd.

Aseptische handelingen op voorraad

Z3.11 Voor aseptische handelingen op voorraad is per product een productdossier aanwezig.

Z3.12 Resultaten van houdbaarheidsonderzoek zijn onderdeel van het productdossier. De houdbaarheid van het uiteindelijke product hangt af van de combinatie samenstelling, primaire verpakking en de bewaaromstandigheden.

⁴ **Documentatie**

Zie ook GMPz hfd 4 Documentatie en GMPz hfd Z1 Ontwerpkwaliteit, samenstelling en bereidingsvoorschrift

Houdbaarheid⁵

Z3.13 Bij een gegeven product en onder de voorwaarde van gekwalificeerde medewerkers kunnen de microbiologische houdbaarheid en de bewaaromstandigheden worden afgeleid met behulp van onderstaande tabel. Uiteraard kan beperkte chemische stabiliteit de houdbaarheid verkorten of tot een wijziging van de opslagcondities noodzakelijk maken.

Complexiteit	Product-bescherming	Maximale houdbaarheid van het voor toediening gereedgemaakt product, vóór start toediening*		Maximale termijn van start tot einde toediening	
		Tijd	Conditie	Tijd	Conditie
Eenvoudig	Beperkt	8 uur	kamer-temperatuur	24 uur	kamer-temperatuur
	Verhoogd	3 dagen	koelkast	24 uur	kamer-temperatuur
	Maximaal	1 maand	koelkast	7 dagen	kamer-temperatuur
Complex	Maximaal	7 dagen	koelkast	7 dagen	kamer-temperatuur

Tabel 5 Aseptische handelingen Microbiologische houdbaarheid

*totale houdbaarheid betreft houdbaarheid vóór start toediening + termijn van start tot einde toediening

⁵ Houdbaarheid

Deze houdbaarheid en bewaarconditie horen bij de combinatie van handeling en productbescherming die de grootste zekerheid biedt op het handhaven van steriliteit. In situaties die minder zekerheden bieden, is de houdbaarheid navenant verkort. De in de tabel genoemde houdbaarheden sluiten aan op de huidige praktijksituatie en op soortgelijke keuzes in de USA en de UK. Uiteraard kan beperkte chemische stabiliteit de termijnen verkorten. Een langere houdbaarheid toekennen is mogelijk mits deze met eigen onderzoek onderbouwd wordt.

Kwaliteitscontrole

Z3.14 Bij alle aseptische handelingen staat borging van het proces voorop.

Aseptische handelingen individuele patiënten / beperkt aantal patiënten

Z3.15 Bij individuele aseptische handelingen of aseptische handeling voor een beperkt aantal patiënten wordt GEEN keuring op het eindproduct door een laboratorium verricht. Op kritische stappen in het proces wordt een dubbele controle uitgevoerd.

*Aseptische handelingen op voorraad*⁶

Z3.16 Bij aseptische handelingen op voorraad vindt microbiologische controle plaats door middel van een bouillonafvulling na elke batch.⁷

Z3.17 Analytische controle op identiteit en gehalte vindt enkel plaats indien de samenstelling van het eindproduct afwijkt van het uitgangproduct. Dit is het geval na verdunnen of mengen met andere oplossingen. Bij houdbaarheidsstudies worden ontledingproducten ook meegenomen in de analyse en beoordeling.

Z3.18 Primaire verpakkingsmaterialen worden ingekeurd.⁸

Z3.19 De spuiten (voor éénmalig gebruik) zijn gekwalificeerd voor de toepassing als primair verpakkingsmateriaal. Deze kwalificatie wordt uitgevoerd conform de monografie voor single-use spuiten voor toediening van parenterale vloeistoffen na bewaren op voorraad, zie bijlage 2. Hierbij worden uiterlijk, pH-invloeden, verdamping, subvisible particles, siliconenolie, leachables en closure integrity onderzocht en beoordeeld. De kwalificatie dient iedere ziekenhuisapotheek zelf uit te voeren. Hierbij kan gebruik gemaakt worden van elders verzamelde data en literatuurgegevens, maar de rechtvaardiging van gebruik van deze gegevens dient in de eigen kwalificatie te worden onderbouwd.

⁶Aseptische handelingen op voorraad

Bij aseptische handelingen op voorraad is het afbreukrisico hoger en worden de controles, afhankelijk van de complexiteit van handeling, uitgebreider

⁷ Onderzoek op de microbiologische kwaliteit

Aangezien het aantal uitgevulde eenheden in het algemeen klein is en een steriliteitstest op het eindproduct weinig informatief is, wordt gekozen voor een alternatieve aanpak.

- Nadat alle eenheden zijn uitgevuld kan, al of niet na doorspoelen van het gebruikte systeem, een aantal spuiten worden afgevuld met vloeibaar voedingsmedium, of
- Nadat alle eenheden zijn uitgevuld kan, al of niet na doorspoelen van het gebruikte systeem, een aantal flacons met geconcentreerd vloeibaar voedingsmedium via het systeem worden gevuld met steriel water (de eindconcentratie van het voedingsmedium moet de voor groei optimale concentratie worden).

Als leidraad voor het aantal af te vullen spuiten/flacons kan men uitgaan van aanwijzingen in de vigerende editie van de Europese Farmacopee (tabel 2.6.1.3.; hoofdstuk "Sterility").

De uitgevulde spuiten / flacons moeten gedurende 14 dagen geïncubeerd worden (30°C). Drie dagen na het uitvoeren van de hier beschreven test is een goede indicatie mogelijk over het al dan niet plaatsvinden van groei. Indien een besmetting wordt geconstateerd wordt een recall uitgevoerd.

⁸ Ingangscontrole primaire verpakkingsmaterialen

Primaire verpakkingsmaterialen bestemd voor aseptische handelingen op voorraad zijn vooraf gekwalificeerd. In de monografie voor steriele single use plastic spuiten voor toediening van parenterale vloeistoffen na bewaren op voorraad (zie toelichting op Bijlage 2) is de procedure uitgewerkt voor de kwalificatie van spuiten voor aseptische handelingen op voorraad. Eenmaal gekwalificeerde spuiten kunnen vervolgens het normale regime van inkeuring ondergaan dat ook van toepassing is voor de overige primaire verpakkingsmaterialen van de ziekenhuisapotheek.

Meestal geschiedt dit op basis van een documentcontrole. Essentieel is dat de apotheek contractueel vastlegt dat zijn leverancier van spuiten elke significante wijziging in samenstelling van materialen en/of productiewijzen welke een impact op de kwaliteit of het functioneren van de spuiten kunnen hebben, meldt aan de apotheek

Validatie (zie ook bijlage 1)

Algemeen

Z3.20 Indien de resultaten van de dagelijkse monitoring of validatie van aseptische werkwijze niet voldoen aan de eisen dient een deviatie opgestart te worden. Indien de resultaten herhaaldelijk niet voldoen en er sprake is van een oplopende trendlijn dienen de monsters gedetermineerd te worden en dienen onder andere op basis van de uitslag maatregelen genomen te worden.

Aseptische handelingen individuele patiënt / beperkt aantal patiënten

Z3.21 Bij aseptische handelingen voor de individuele patiënt of voor een beperkt aantal patiënten wordt in geval van verhoogde en maximale productbescherming een microbiologische procesvalidatie uitgevoerd. Deze validatie bestaat uit het periodiek naverken van een of enkele handelingen met een geschikte bouillonoplossing (voor voorbeelden zie bijlage 1). Bij het naverken wordt een worst case benadering gehanteerd. Bij groei van micro-organismen vindt nader onderzoek plaats en worden zo nodig maatregelen getroffen. Elke overschrijding van de actielimiet van 0 KVE wordt onderzocht. Bij verhoogde productbescherming is een grenswaarde van <1 % besmet met 95% zekerheid haalbaar.

Aseptische handelingen op voorraad

Z3.22 Bij aseptische handelingen op voorraad wordt zowel een microbiologische procesvalidatie uitgevoerd als een fysisch-chemische validatie van het product (i.v.m. het benodigd onderzoek aan de combinatie van verpakking en product bij langdurige bewaring). De procesvalidatie bestaat uit het periodiek naverken van de aseptische handelingen met een geschikte bouillonoplossing. Bij het naverken wordt een worst case benadering gehanteerd. Bij elke overschrijding van de actielimiet wordt een onderzoek uitgevoerd inclusief de determinatie het micro-organisme. .

Z3.23 De batchgrootte van de bouillonafvulling is ten minste even groot (in aantal) als de maximale chargegrootte van de te valideren aseptische handeling op voorraad (analoog aan GMP, Annex 1).

Z3.24 De initiële validatie van aseptische handelingen op voorraad bestaat uit 3 opeenvolgende succesvolle bouillonafvullingen voor ieder processtype. Hervalidaties, bestaande uit 1 bouillonafvulling, wordt 2 x per jaar uitgevoerd, wederom voor ieder processtype. Daarnaast moet hervalidatie per processtype worden uitgevoerd na kritische aanpassingen aan ruimte, apparatuur, het werkproces en/of na langdurige stilstand van de faciliteit (analoog aan GMP, Annex 1).

Achtergrondruimte en de werkruimte

Z3.25 Bij maximale en verhoogde productbescherming dient het aantal mensen dat in de ruimte aanwezig mag zijn d.m.v. het uitvoeren van deeltjestellingen tijdens de productiewerkzaamheden onderbouwd te zijn. Hierbij moet ook duidelijk zijn hoeveel mensen tijdens het uitvoeren van de werkzaamheden de ruimte mogen betreden/verlaten.

Vrijgifte

Aseptische handelingen individuele patiënten / beperkt aantal patiënten

Z3.26

- De apotheker is verantwoordelijk de wijze waarop aseptische handelingen worden uitgevoerd. Hij richt het proces hiervoor zo in dat risico's worden verkleind. Uitgangspunt is dat gereede producten worden vrijgegeven door een apotheker vóór gebruik. Indien hiervan wordt afgeweken is dit gebaseerd op een gedocumenteerde risicobepaling⁹. Na voor toediening gereed maken kunnen geneesmiddelen waarvoor de uitzondering geldt, worden gebruikt nadat een controle is uitgevoerd door een gekwalificeerde medewerker.
- De controle waarna het geneesmiddel kan worden afgeleverd en toegediend, mag alleen worden uitgevoerd door een medewerker die aantoonbaar gekwalificeerd is voor die taak. Kwalificatie omvat de scholing voor medewerkers zoals benoemd onder maximale productbescherming in tabel 2. Daarnaast wordt de medewerker getraind in de items die bij de controle nagekeken moeten worden. Het geheel is vastgelegd in een procedure.

Aseptische handelingen op voorraad

Z3.27 Vrijgifte vindt altijd vóór uitgifte plaats.

Z3.28 Vrijgifte vindt plaats conform de procedure voor voorraadbereidingen (quarantaine, analyse en vrijgifte) door een gekwalificeerd persoon.

Z3.29 Vrijgifte op basis van procesgegevens is mogelijk mits onderzoek op microbiologische kwaliteit van de batch is ingezet en (indien van toepassing) analytische controle van identiteit en gehalte is uitgevoerd. Indien een besmetting wordt geconstateerd wordt een recall uitgevoerd.

Literatuur

- NVZA. Addendum GMP- Z 3: Aseptische handelingen op voorraad. 2009.
- ICH. Q1D Guideline Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products, paragraaf 2.3.1.2. Step 4 version, 7 February 2002. www.ich.org/PIC/S. Recommendation on the Validation of aseptic Processes, January 2011. www.picsscheme.org.
- LNA procedure F10-11 en toelichting Validatie aseptische werkwijze.
- LNA procedure microbiologische monitoring, opstellen bemonsteringsplan en beoordelen van de resultaten
- Annex 1 EC GMP Manufacture of Sterile Medicinal Products. 01 March 2009
- Notitie microbiologische monitoring bij aseptische handelingen onder maximale productbescherming. NVZA 2018.
- Boom FA, Le Brun PPH, Boehringer S, Kosterink JGW, Touw DJ. Improving the aseptic transfer procedures in hospital pharmacies. Part B: Disinfection methods for materials with a non-sterile surface. *Eur J Hosp Pharm* 2019;0:1-5 doi 10.1136/ejhpharm-2018-001673
- Boom FA, Ris JM, Veenbaas T, Le Brun PPH, Touw DJ. Reducing the risk of non-sterility of aseptic handling in hospital pharmacies, part A: risk assessment. *Eur J Hosp Pharm* 2020;0:1-6 doi 10.1136/ejhpharm-2019-002178
- Boom FA, Le Brun PPH, Bühringer S, Touw DJ. Microbiological monitoring during aseptic handling: methods, limits and interpretation of results. *EU J Pharm Sci* 2020;155. doi 10.1016/1.ejps.2020.105540

⁹ In de risicobepaling wordt vastgelegd welke aseptische handelingen vrijgifte door een apotheker behoeven voorafgaand aan de toediening, en bij welke aseptische handelingen een controle door een gekwalificeerd medewerker volstaat. Hierbij hoeft niet op product- of geneesmiddelniveau een risicobepaling te worden uitgevoerd maar kan worden volstaan met een onderbouwde clustering (Voorbeelden van clustering zijn: het klaarmaken van TPV uit losse componenten, het vullen van cassettes, het optrekken van ampullen, het bijspuiten bij infuuszakken, etc). Producten met een hoog intrinsiek risico (bijvoorbeeld intrathecale injecties, TPV uit losse componenten of complexe handelingen voor neonaten) behoeven altijd vrijgifte door een apotheker.

Bijlage 1: toelichting op validatie

De uitgebreidheid van de validatie wordt bepaald door de mate van productbescherming en de omvang van de charge (aseptische handelingen individueel of voor een beperkt aantal patiënten versus aseptische handelingen op voorraad).

Chemische en fysische validatie

De compatibiliteit van het specifieke product met de desbetreffende verpakking moet worden aangetoond d.m.v. literatuuronderzoek en/of laboratoriumonderzoek.

De chemische stabiliteit van het product moet worden onderbouwd. Beoordeel per product wat noodzakelijk is. Denk hierbij onder andere aan gehalte, potency, verwante verbindingen, pH en uiterlijk.

Indien er kritische veranderingen aan product of verpakking worden gedaan, moet worden beoordeeld of (onderdelen van) het onderzoek moeten worden herhaald.

De resultaten van bovengenoemde onderzoeken moeten worden vastgelegd in het productdossier.

Validatie van de aseptische werkwijze (procesvalidatie)

Het uitvoeren van een validatie van de aseptische werkwijze is een essentieel onderdeel van maximale productbescherming en verhoogde productbescherming is een belangrijk onderscheid met beperkte productbescherming. Het wordt dus geëist bij maximale en verhoogde productbescherming en wanneer producten op voorraad worden klaargemaakt.

Bij de microbiologische validatie van aseptische handelingen wordt een aseptische handeling nagebootst met een vloeibaar voedingsmedium (TSB), waarbij de omstandigheden en de gebruikte apparatuur en hulpmiddelen (bijv. al dan niet toepassing van een 0,2 µm filter) zo veel mogelijk overeenkomen met de normale situatie. Men noemt dit een "blanc run" of "media fill", in het Nederlands "bouillonafvulling" of "bouillonsimulatie".

De validatie van de aseptische handelingen dient per proces uitgevoerd te worden, waarbij als uitgangspunt de richtsnoeren van Annex 1 van de GMP worden gebruikt. Op basis van risico-evaluatie kan het aantal te valideren processen echter wel beperkt blijven, door het systeem van "bracketing" toe te passen, hierbij wordt dan uitgegaan van een worst case situatie (zie ICH Q1D Guideline bracketing and matrixing designs for stability testing of new drug substances and products).

Chargegrootte en frequentie bij procesvalidatie van aseptische handelingen

Bij aseptische handelingen op voorraad gebeurt procesvalidatie met een groot aantal eenheden, zodat kan worden aangetoond dat de kans op microbiologische contaminatie kleiner is dan 0,1 %.

Bij kleinere charges is het voldoende om het nawerken van de bereiding met het voedingsmedium te beperken tot de grootte van de charge.

Bij individuele aseptische handelingen of voor een beperkt aantal patiënten geeft deze methode onvoldoende informatie. De charge bestaat immers uit één of enkele eenheden. Voor dit soort handelingen is het systeem van de continue monsternamen ontwikkeld. Dit systeem bestaat uit het steekproefsgewijs nawerken van één of enkele aseptische handelingen met een bouillonoplossing. De handelingen dienen zo te worden gekozen dat zij samen representatief zijn voor alle gebruikelijke aseptische handelingen. De frequentie hangt af van de wijze waarop de validatie wordt uitgevoerd: een aantal aseptische handelingen met bouillon achter elkaar of dagelijks één, bijvoorbeeld aan het eind van een aseptische handelingen-sessie. Als er van 300 monsters geen enkel monster groei vertoont, wil dat zeggen dat de kans op contaminatie kleiner of gelijk aan 1% is (95% betrouwbaarheid). Dit niveau moet ten minste worden bereikt.

Interpretatie van de resultaten van de validatie van de aseptische werkwijze

De initiële validatie dient met goed gevolg te zijn afgesloten (3 bouillonafvullingen per proces zonder groei) alvorens men mag starten met aseptische handelingen op voorraad en het afleveren van de spuiten.

Het aantal uitgevulde eenheden bij een bouillonafvulling is relatief klein. Hiermee kan geen betrouwbare schatting worden gemaakt van een laag besmettingspercentage. Daarom wordt geadviseerd om het systeem van de continue monsternamen toe te passen, waarbij de resultaten van de initiële validatie en de hervalidaties (van een zelfde categorie) bij elkaar worden opgeteld.

Richtsnoer 69 van Annex 1 van de GMP vermeldt de te nemen maatregelen in geval van groei (zie kader). Het aantal uitgevulde monsters zal, ook als het systeem van de continue monsternamen wordt toegepast, in het algemeen onder 5.000 eenheden liggen. Een monster met groei betekent in dat geval stoppen met uitvullen van het betreffende product (productgroep), onderzoek doen, eventuele corrigerende maatregelen doorvoeren en opnieuw initieel valideren. Als de resultaten van de validatie in orde zijn (geen groei) kan weer gestart worden met het uitvullen van het betreffende product (productgroep). Pas als er bij bouillonafvullingen meer dan 5.000 eenheden zijn uitgevuld hoeft in geval van een positief monster de productie niet te worden stopgezet en kan volstaan worden met onderzoek en een extra bouillonafvulling (zie kader).

=====

The number of containers used for media fills should be sufficient to enable a valid evaluation. For small batches, the number of containers for media fills should at least equal the size of the product batch. The target should be zero growth and the following should apply:

When filling fewer than 5000 units, no contaminated units should be detected.

When filling 5,000 to 10,000 units:

- a) One (1) contaminated unit should result in an investigation, including consideration of a repeat media fill;
- b) Two (2) contaminated units are considered cause for revalidation, following investigation.

When filling more than 10,000 units:

- a) One (1) contaminated unit should result in an investigation;
- b) Two (2) contaminated units are considered cause for revalidation, following investigation.

Annex 1 met verwijzing naar PIC/S Recommendation on the Validation of Aseptic Processing (PI 007)

=====

Uitvoering van de validatie van de aseptische werkwijze

Afhankelijk van de chargegrootte en de aanwezige faciliteiten kan dit onderzoek op verschillende manieren worden uitgevoerd:

1. Uitvullen vanuit een fles of zak van 100 ml of groter met behulp van een steriele vullijn, die al of niet over een pomp loopt.

Het uit te vullen product is bereid als steriel halffabrikaat, bij voorkeur (a) 15 min 121°C in de autoclaaf of (b) aseptisch door het legen van ampullen/flacons in een fles of zak en te verdunnen tot de gewenste concentratie. Bij methode (b) wordt in verband met het grote aantal handelingen geadviseerd om in de vullijn een membraanfilter van 0,2 µm op te nemen. Methode (a) is de meest robuuste. Het halffabrikaat kan op voorraad worden bereid en kan de normale quarantaine-, controle- en vrijgifteroute doorlopen.

Bij de validatie worden de spuiten vanuit een fles of zak met TSB (100 ml of meer) gevuld via het systeem dat bij de normale aseptische handeling ook wordt gebruikt. Als bij methode (b) een membraanfilter wordt gebruikt in de uitvullijn dan dient bij de validatie ook een membraanfilter te worden gebruikt. De poriëngrootte van het membraanfilter dient het zelfde te zijn als de poriëngrootte van het filter dat bij de aseptische handeling wordt gebruikt. In verband met de hoge viscositeit van TSB is de flow over een 0,2 µm filter te laag, vandaar dat geadviseerd wordt om gebruik te maken van een filter met poriëngrootte van 0,45 µm.

Incubatietemperatuur en -tijd zijn veertien dagen bij 30 °C.

2. Direct opzuigen vanuit 1 of enkele ampullen/flacons en eventueel verdunnen in de spuit.

Dit is een werkwijze die bestaat uit losse handelingen.

Bijlage 2 Monografie (met toelichting) voor steriele single-use plastic spuiten voor toediening van parenterale vloeistoffen na bewaren op voorraad

Spuiten gevuld met testoplossingen afkomstig uit kunststof infuuszakken worden in onderstaande monografie aangeduid als charge S1, spuiten charge S2 zijn spuiten gevuld met testoplossingen afkomstig uit glazen flacons.

Uiterlijk

Doel: vaststellen welke veranderingen in helderheid en kleur van de testoplossingen charge S1 optreden tijdens de bewaarperiode in de spuiten. Vergeleken wordt op $t = 0$ en $t =$ einde houdbaarheid met de niet afgevlude testoplossingen.

Methode: Ph. Eur. monografie 2.2.1 (helderheid) en 2.9.20 (deeltjes) en monografie 2.2.2 (kleur)

Eis: geen, noteer eventuele verschillen met de niet afgevlude testoplossingen en beoordeel op basis van de beoogde toepassing.

Aantal spuiten: afhankelijk van volume.

pH

Doel: vaststellen welke veranderingen in pH van de testoplossingen charge S1 optreden tijdens de bewaarperiode in de spuiten. Vergeleken wordt op $t = 0$ en $t =$ einde houdbaarheid met de niet afgevlude testoplossingen.

Methode: Ph. Eur. monografie 2.2.3 (pH)

Eis: geen, noteer eventuele verschillen met de niet afgevlude testoplossingen en beoordeel op basis van de beoogde toepassing.

Aantal spuiten: voldoende aantal spuiten in beekerglas leegmaken.

Gewicht

Doel: vaststellen van gewichtsverlies of toename door permeatie.

Methode: Weeg afzonderlijk op $t = 0$ 10 spuiten van charge S1, met etiket, in de secundaire omverpakking waar van toepassing. Bewaar de spuiten onder de gekozen bewaarcondities en bepaal wekelijks het gewicht van de spuiten tot $t =$ einde houdbaarheid.

Eis: max. $\pm 2\%$, de gehalten van het eindproduct moeten binnen de 90-110% blijven.

Aantal spuiten: 10

Subvisible particles

Doel: vaststellen of interactie van de testoplossing met het materiaal van de spuit tot een toename van subvisible particles in de spuit leidt.

Methode en aantal spuiten: Ph. Eur. 2.9.19

Voor de test uit met behulp van een deeltjestelapparaat op basis van lichtblokkade. In totaal is minimaal 30 ml te tellen vloeistof nodig.

Gebruik een aantal spuiten charge S1 volgens tabel 1, voeg de testoplossing uit de spuiten zo nodig samen tot het benodigde volume en voer de test uit volgens Ph Eur.

Voer de test uit op $t = 0$ en $t =$ einde houdbaarheid. Test tevens tegelijkertijd minimaal 2 eenheden van de charge van de testoplossing die nog in de oorspronkelijke verpakking zit.

Nominale volume spuit (ml)	Aantal te testen eenheden
1	30
2	30
3	30
5	30
10	15
20	8
30	5
50	5

Tabel 1: Aantal te testen spuiten (subvisible particles)

Eis: conform Ph.Eur.2.9.19

Siliconenolie:

Doel: vaststellen of de siliconenolie aan de binnenkant van de spuitcilinder afgegeven wordt aan de inhoud van de spuit.

Methode: ICPMS, bepaling element Si in de monsteroplossing tegen een Si standaardoplossing.

Aantal spuiten: 10 spuiten charge S1

Eis: de gemiddelde concentratie Si in de inhoud van spuiten charge S1 mag niet hoger zijn dan 500 µg/l. Voer de test uit op t = einde houdbaarheid. Meet de gevulde spuiten en de testoplossing welke niet is uitgevuld.

Opmerking: De hoeveelheid siliconenolie welke aanwezig is aan de binnenzijde van de spuitcilinder moet voldoen aan de grenswaarde uit Ph Eur. 3.2.8.

Leachables analyse (semi-kwantitatief)

Doel: vaststellen of de spuit aanleiding geeft tot afgifte van niet nader benoemde stoffen uit de kunststof onderdelen aan de inhoud van de spuit. Beoordeel de inhoud van de spuit op de aanwezigheid van oplosbare onzuiverheden door de inhoud te analyseren met HPLC en met behulp van directe UV meting.

Achtergrond: Polymeren bevatten een aantal additieven om de eigenschappen van het polymeer beter geschikt te maken voor de beoogde toepassing. Indien onder normale bewaaromstandigheden niet nader benoemde stoffen uit de kunststof onderdelen van de spuit in de testoplossing terecht komen spreekt men over leachables. Het vrijkomen van dergelijke stoffen kan men onder onderzoeksomstandigheden versterken door blootstelling aan extreme pH omstandigheden, verhoogde temperatuur en/of organische oplosmiddelen. De stoffen welke onder dergelijke stress-omstandigheden vrijkomen noemt men extractables.

Een grote meerderheid, en in ieder geval alle bekende toxische additieven aan polymeren blijken UV absorberende groepen te bevatten. Een analyse op basis van HPLC en UV-detectie is goed in staat gebleken om oplosbare onzuiverheden uit plastic spuiten en hun toename in de tijd aan te tonen. Interpretatie van de resultaten is niet makkelijk, enerzijds door het ontbreken van harde eisen en anderzijds door de vraag of de gekozen analytische methode een compleet beeld geeft.

1) Methode Vloeistof chromatografie (Ph.Eur. 2.2.29)

Test oplossing: charge S2

Kolom:

- Lengte : l = 0,125 m, diameter 4,0 mm
- Stationaire fase: octadecylsilicagel voor chromatografie

Mobiele fase:

- 470 ml acetonitril plus 530 ml water/146 microliter triethylamine/200 microliter fosforzuur 85% op pH 3,3 gebracht met kaliumhydroxide 10%

Flow:

- 0,6 ml/min

Detectie:

- Spectrofotometer bij 210 nm

Injectie:

- 30 microliter, gebruik water voor injecties uit een glazen fles als blanco.

Retentietijd:

- Laat het systeem 20 minuten lopen na injectie.

Identificatie van onzuiverheden:

Gebruik het chromatogram van de blanco (testoplossing niet afgevuld) om pieken te identificeren in oplossing S2.

Eisen: De verkregen gegevens worden vergeleken met de gegevens welke gelijktijdig zijn verkregen van de bewaarde testoplossingen. Iedere extra piek in het chromatogram moet worden gezien als een oplosbare onzuiverheid, een substantie welke door de materialen waaruit de spuit of zijn verpakking bestaat aan de inhoud van de spuit is afgegeven.

Absolute criteria zijn niet mogelijk zonder kennis van de identiteit en toxiciteit van de aangetoonde leachables. Deze test maakt de aanwezigheid en toename gedurende de bewaartermijn van UV-absorberende leachables inzichtelijk. Tevens maakt deze test een directe vergelijking van verschillende

fabrikaten injectiespuiten mogelijk. De verkregen gegevens worden gebruikt om een gegevensbank aan te leggen van gemeten oplosbare onzuiverheden.

2) Methode Absorbance (Ph. Eur. 2.2.25)

Test oplossing: charge S2.

Eisen: De extinctie bij 220-340 nm mag niet meer bedragen dan 0,40.

De verkregen gegevens worden vergeleken met de gegevens welke zijn verkregen door meting van

de niet afgevlude testoplossingen. Iedere toename van de extinctie moet worden gezien als een oplosbare onzuiverheid, een substantie welke door de materialen waaruit de spuit bestaat aan de inhoud van de spuit is afgegeven.

Aantal spuiten: 10 spuiten charge S2

Voer beide testen uit op $t = 0$ en $t =$ einde houdbaarheid en op $2x t =$ einde houdbaarheid.

Closure integrity

Doel: vaststellen of de closure integrity van de spuit voldoende is.

Achtergrond: Met een voldoende closure integrity wordt onbedoeld verlies en/of microbiologische besmetting 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 hier op getest worden, als een compleet gemonteerd geheel zoals dit door het productieproces zal worden geleverd.

Uit de diverse mogelijkheden is door de projectgroep gekozen voor de combinatie van een 'dye immersion test', beter bekend als kleurtest, en een microbiologische test welke de handhaving van de steriliteit tijdens de opslagperiode toetst. Beide testen zijn goed uitvoerbaar.

Voor de theoretische achtergronden van deze tests wordt verwezen naar de publicatie PDA Technical Report no. 27: Pharmaceutical Package Integrity testing. PDA J.Pharm.Sci.Technol. 1998: 52 (4) Suppl.

1) Methode Kleurtest (dye immersion test)

Test 20 gevulde spuiten charge S1 op $t = 0$ en $t =$ einde houdbaarheid (door op 6 weken te testen in plaats van precies de bewaartermijn van 1 maand wordt de robuustheid van het resultaat verhoogd). De test wordt uitgevoerd in een drukkamer waarbij de gevulde en afgesloten spuiten (zonder secundaire verpakking) gedurende de test geheel zijn ondergedompeld in een gekleurde vloeistof. Tijdens de test wordt via verandering van de druk in de kamer extra stress op de afdichtingen van de spuit uitgeoefend.

Bij de standaard uitvoering van deze test begint men met het verlagen van de druk in de drukkamer naar een druk van ongeveer de helft van de normale atmosferische druk. Na ongeveer 15 minuten wordt daarna de druk verhoogd naar ongeveer het dubbele van de normale atmosferische druk. Na ongeveer 15 minuten blootgesteld te zijn aan de verhoogde kamerdruk kunnen de ondergedompelde spuiten op de normale omgevingsdruk worden gebracht, afgespoeld en zonodig worden gedroogd. Men beoordeelt nauwkeurig de inhoud van de spuit en de afdichtingen op binnengedrongen kleurstof. Wanneer er binnengedrongen kleurstof aangetroffen wordt is dit een aanwijzing voor onvoldoende closure integrity. De test kan gevoeliger worden gemaakt door de toevoeging van een oppervlaktetenspanningverlagende stof aan de kleurstofoplossing.

2) Methode Handhaving van de steriliteit van de inhoud van de spuit gedurende de opslagtermijn

Gebruik voor de test steriele spuiten, aseptisch gevuld met een geschikt groeimedium zoals een steriele 3% oplossing van TSB-medium. Spuiten die na uitvoering van een validatiebereiding in het kader van proces- of personeelskwalificatie na een initiële incubatietermijn als zijnde steriel zijn beoordeeld zijn goed geschikt voor deze test. Voer de test uit op minimaal 3 x 100 spuiten. Bewaar de steriele spuiten geëtiketteerd, in de secundaire verpakking, gedurende 1 maand in de koelkast (2-8°C) en daarna 7 dagen bij kamertemperatuur (15-25°C). Na bewaring van de spuiten worden deze opnieuw aan een incubatieperiode blootgesteld, bedoeld om vermeerdering van eventuele aanwezige micro-organismen te ondersteunen: 7 dagen 20-25°C gevolgd door 7 dagen 30-35°C. De spuiten worden na incubatie, tegen een geschikte lichtbron, visueel beoordeeld op de aanwezigheid van microbiologische groei. Eventueel aanwezige microbiologische groei is te zien als een troebeling van de inhoud van de spuit. Bij twijfel kan 100 microliter van de inhoud worden genomen en toegevoegd aan 3% TSB of een ander geschikt groeimedium en opnieuw geïncubeerd. Criterium: geen van de geteste spuiten mag microbiologische groei te zien geven.

De microbiologische test moet worden gevalideerd door aan te tonen dat het groeimedium in de gebruikte spuiten voldoende in staat is om microbiologische groei te ondersteunen. Na afloop van de test wordt een minimum van 5 spuiten opzettelijk besmet. Binnen 3 dagen in de stoof bij 30-35°C dient groei op te treden.

Eis: Een voldoende resultaat van deze microbiologische tests in combinatie met een voldoende resultaat na uitvoering van de bovenstaande kleurtest wordt beschouwd als voldoende onderbouwing van de closure integrity.

Toelichting op bijlage 2 monografie voor steriele single-use plastic spuiten voor toediening van parenterale vloeistoffen na bewaren op voorraad

Inleiding

Steeds vaker komen in ziekenhuisapotheken aseptische handelingen op voorraad voor. Hieronder worden verstaan aseptische handelingen waarbij de eindproducten niet direct op patiënniveau worden geëtiketteerd maar worden bewaard in de apotheek. Op een later tijdstip worden deze dan verstrekt en toegediend aan een nader te bepalen patiënt.

De eindproducten worden bewaard in primaire verpakkingen die voldoen aan de eisen van de Europese Farmacopee monografie 3.2.8. 'Sterile single use plastic syringes'. De Europese Farmacopee definieert in deze monografie alleen de kwaliteit van spuiten bedoeld voor 'immediate use' en niet voor bewaring gedurende een langere tijd zoals bij aseptische handelingen op voorraad. Fabrikanten hebben bevestigd dat de huidige spuiten niet zijn ontwikkeld voor bewaring van eindproducten gedurende een langere tijd. Zij kunnen dan ook geen onderzoeksgegevens overleggen waaruit blijkt dat het verantwoord is om de huidige spuiten als primair verpakkingsmateriaal voor producten op voorraad te gebruiken.

Om meer inzicht te krijgen in de vraag of het materiaal van de spuiten de kwaliteit van het eindproduct tijdens de bewaring kan beïnvloeden hebben de commissie GMP-Z, CAT en de werkgroep VTGM op voorraad een monografie voor steriele single-use plastic spuiten voor toediening van parenterale vloeistoffen na bewaren op voorraad opgesteld.

Eisen

In de monografie worden zeven verschillende parameters getest. Eisen worden zoveel als mogelijk uit de Europese Farmacopee overgenomen. Voor een aantal parameters is geen harde eis beschikbaar. Het is niet mogelijk om vooraf absolute grenzen voor een aanvaardbaar dan wel onaanvaardbaar testresultaat vast te stellen. Desondanks vindt de projectgroep het wel zinvol om deze testen uit te voeren, omdat het zodoende mogelijk wordt gemaakt om inzicht te verwerven in relevante aspecten van de spuit. Vervolgens kan een vergelijking tussen de verschillende fabrikanten spuiten worden gemaakt.

Parameters

De volgende zeven parameters worden tenminste getest:

- uiterlijk;
- pH;
- gewicht;
- subvisible particles;
- siliconenolie;
- leachables;
- closure integrity.

In de monografie is de procedure voor de kwalificatie van spuiten voor aseptische handelingen op voorraad uitgewerkt.

De volgende aspecten komen hierbij achtereenvolgens aan de orde:

- definitie en beschrijving van de spuiten;
- relevante monografieën in de Europese Farmacopee;
- testvloeistoffen bij de kwalificatie;
- het vullen van de spuiten;
- houdbaarheidstermijn, bewaarcondities en tijdstippen van meting;
- eisen;
- parameters.

Definitie en beschrijving van de spuiten

Steriele single-use plastic spuiten voor opslag en toediening van parenterale vloeistoffen zijn medische hulpmiddelen bedoeld voor het opslaan gedurende een bepaalde tijd, gevolgd door de toediening van parenterale vloeistoffen met dezelfde spuit.

In de meest gebruikte vorm worden de spuiten leeg, gesteriliseerd en pyrogeenvrij geleverd, waarbij het niet de bedoeling is de spuit opnieuw te steriliseren. De spuiten kunnen tevens niet-steriel maar pyrogeenvrij 'ready to sterilize' worden geleverd. De beoogde methode van steriliseren bepaalt mede de samenstelling van het polymeer waaruit de onderdelen van de spuit zijn gevormd.

Een spuit bestaat uit een spuitcilinder en zuiger met plunjer. De zuiger kan zijn voorzien van een

afsluiting bestaande uit een elastomeer ring of stop. De spuitten kunnen zijn voorzien van een naald, mogelijk in een niet afneembare vorm. Iedere individuele spuit is voorzien van een afsluiting welke de inhoud beschermt tegen contaminatie met micro-organismen.

De spuitten voldoen aan de huidige standaarden (ISO 7886) wat betreft de afmetingen en functioneren van de spuit. De cilinder van de spuit is zodanig transparant dat doseringen moeiteloos zijn af te lezen en dat luchtbelletjes en zichtbare deeltjes in de vloeistof waarneembaar zijn.

Wat betreft de farmaceutische kwaliteitseisen vallen de spuitten onder de relevante monografieën uit de vigerende versie van de Europese Farmacopee.

Essentieel is enerzijds dat de beoogde inhoud van de spuit in contact met het plastic of rubber van de spuit materiaal niet in significante mate adsorbeert aan het plastic of rubber of in significante mate door of in het plastic of rubber materiaal migreert.

Anderzijds mag het plastic of rubber materiaal geen substanties afgeven in dusdanige hoeveelheden dat de stabiliteit van het product nadelig wordt beïnvloed of een mogelijk risico van toxiciteit vormt.

De materialen van de inkt, lijm en etiketten voor de aanduidingen op de spuit zelf mogen niet migreren door de materialen van de spuit naar de inhoud.

Relevante monografieën uit de Europese Farmacopee:

de injectiespuitten met afsluiting vallen onder Ph. Eur. monografie 3.2.2 'Plastic containers and closures for pharmaceutical use';

de steriele spuitten moeten ten minste voldoen aan de eisen uit Ph. Eur. monografie 3.2.8. 'Sterile single-use plastic syringes';

de plastic en elastomeer onderdelen van de spuit welke in direct contact komen met de inhoud voldoen aan de relevante materiaalmonografie. Waar polypropyleen wordt toegepast als materiaal moet deze voldoen aan de eisen uit Ph. Eur. monografie 3.1.6. 'Polypropylene for containers and closures for parenteral preparations and ophthalmic preparations'. Waar elastomeer materiaal wordt toegepast als afdichting voor de zuiger moet dit elastomeer materiaal voldoen aan de eisen uit

Ph. Eur. monografie 3.2.9. 'Rubber closures for containers for aqueous parenteral preparations, for powders and for freeze-dried powders'.

Siliconenolie wordt gewoonlijk aan de binnenzijde van de cilinder aangebracht om het soepel bewegen van de zuiger te bevorderen. Overmatig aangebrachte siliconenolie mag niet aanwezig zijn om contaminatie van de inhoud van de spuit tijdens het gebruik te voorkomen.

De toegepaste siliconenolie moet voldoen aan de eisen uit Ph. Eur. monografie 3.1.8. 'Silicone oil used as a lubricant'.

Testoplossingen

Voor het kwalificeren van de spuitten zijn twee testoplossingen gekozen, te weten natriumchloride 0,9%

en glucose 5% in water. Beide testoplossingen worden veel toegepast in de huidige praktijk en zijn daarmee representatief. Beide testoplossingen zijn isotoon. Glucose geeft naar verwachting een licht zure pH waarmee ook een zekere mate van pH-variabiliteit bij de testen wordt bereikt.

Voor eindproducten welke aanzienlijk verschillen van deze testoplossingen, bijvoorbeeld door een sterk afwijkende pH, de toepassing van cosolventia of oppervlakte-actieve stoffen, is het advies een afzonderlijke initiële kwalificatie te overwegen om de geschiktheid van de spuit als verpakkingsmateriaal aan te tonen.

Het vullen van de spuitten

Bij de start van het onderzoek moet een voldoende aantal spuitten tot nominaal volume worden gevuld met de beide testoplossingen. Hierbij moeten aseptische technieken worden gebruikt, uitgaande van gesteriliseerde testoplossingen, waarbij het vullen van de spuitten in een LAF-kast plaatsvindt. Microbiologische besmetting van de inhoud van de spuitten geeft mogelijk afwijkende meetwaarden en moet voorkomen worden. Beide testoplossingen moeten zowel in glazen als kunststofverpakkingen worden ingekocht of geproduceerd. De testoplossingen moeten zo arm mogelijk aan zichtbare en niet zichtbare deeltjes zijn. Standaard steriele infusievloeistoffen in kunststof infuuszakken voldoen meestal goed voor dit doel.

De testoplossingen moeten ook zo arm mogelijk zijn aan leachables. Standaard steriele infusievloeistoffen in glazen flacons voldoen goed voor dit doel.

De testoplossingen worden tijdens het onderzoek ook getest op de parameters zodat blanco waarden bekend zijn die voor een goede evaluatie noodzakelijk zijn. Een gedeelte van de eenheden van de testoplossingen wordt onder dezelfde bewaarcondities bewaard als de gevulde spuitten.

Het aantal benodigde spuitten hangt af van het volume. Spuitten gevuld met testoplossingen afkomstig

uit kunststof infuuszakken worden in de monografie aangeduid als charge S1, spuiten charge S2 zijn spuiten gevuld met testoplossingen afkomstig uit glazen flacons.

Houdbaarheidstermijn, bewaarcondities en tijdstippen van meting

Bij het kwalificeren van de spuiten is uitgegaan van een maximale haalbare houdbaarheidstermijn van 1 maand in de koelkast plus 7 dagen bij kamertemperatuur van het VTGM product op voorraad. Dit is conform de GMP-z hoofdstuk Z3 voor omstandigheden van maximale productbescherming. De maximale houdbaarheidstermijn uit hoofdstuk Z3 wordt met name beperkt door afwegingen van microbiologische aard.

De gevulde spuiten worden geëtiketteerd bewaard, eerst gedurende 1 maand in de koelkast (2-8°C) en daarna 7 dagen bij kamertemperatuur (15-25°C). De temperatuur en relatieve vochtigheid worden geregistreerd. Eventueel gewichtsverlies of -toename hangt namelijk sterk af van de omgevingscondities.

De gevulde spuiten worden getest direct na uitvullen (t=0) en op het einde van de bewaartermijn (t=einde houdbaarheid).