

Validatie van de schoonmaakprocedure voor een automatisch geneesmiddelendistributiesysteem, op basis van kruiscontaminatie met paracetamol

M. Taks ^{ab*}, S.J.W. Wessels-Basten ^a, M. Mestrom ^a,
E.W. Ackerman ^a en R.J.E. Grouls ^a

^a Catharina-ziekenhuis, Eindhoven.

^b Masterstudent farmacie, Universiteit Utrecht.

* Correspondentie: margot.taks@catharina-ziekenhuis.nl.

KERNPUNTEN

- GMP-normen voor kruiscontaminatie in een automatisch geneesmiddelendistributiesysteem zijn niet vastgelegd. Wij hebben een validatie hiervoor gebaseerd op bestaande normen.
- Met veegproeven van zowel de boot als de geneesmiddelenzakjes is de kruiscontaminatie beoordeeld. De schoonmaakprocedure is gevalideerd met paracetamoltabletten.
- Met de beschreven methode is eenvoudig een schoonmaakvalidatie uit te voeren op een geneesmiddelendistributiesysteem.

Inleiding

In toenemende mate worden geneesmiddelen verpakt met behulp van geautomatiseerde distributiesystemen (GDS). In vervolg op het rapport van de Inspectie voor de Gezondheidszorg uit 2002 [1], stelde het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) in 2007 een onderzoek in naar het gebruik van geautomatiseerde

FIGUUR 1

De 'boot' van het geneesmiddelendistributiesysteem



De siliconen trechter op de foto is het laatste onderdeel waar de tabletten langs komen voordat ze in een zakje terechtkomen.

ABSTRACT

Validation of a cleaning procedure for a blister packaging machine, based on the carry-over of paracetamol

OBJECTIVE

This study aims to validate the cleaning procedure for automatic blister packaging machines. The GMP guidelines for carry-over are interpreted for a blister packaging machine.

DESIGN AND METHODS

A method was developed for taking swabs at the last part of the machine where tablets pass and for taking swabs at the medicine blisters. Analysis was performed by an immunologic assay and the recovery of the method was determined. On three different days, swabs were taken in the machine and medicine blisters before cleaning and on three other days swabs were taken after cleaning of the machine. The maximum allowed amount of paracetamol before cleaning of the machine is 8.3 mg at the last part of the machine and 125 µg paracetamol in the medicine blisters.

RESULTS

The mean amount of paracetamol before cleaning of the machine was 2.7 mg at 'the boat'. Three of twelve medicine blisters contained a low amount of paracetamol (0.06 mg, 0.04 mg and 0.075 mg). After cleaning, the mean amount of paracetamol was 0.35 mg at 'the boat' and the blisters contained < 0.025 µg paracetamol. Screening of the samples showed no carry-over in the medicine blisters.

CONCLUSION

The method used is suitable to validate the cleaning procedure of a blister packaging machine. The cleaning procedure meets the requirements.

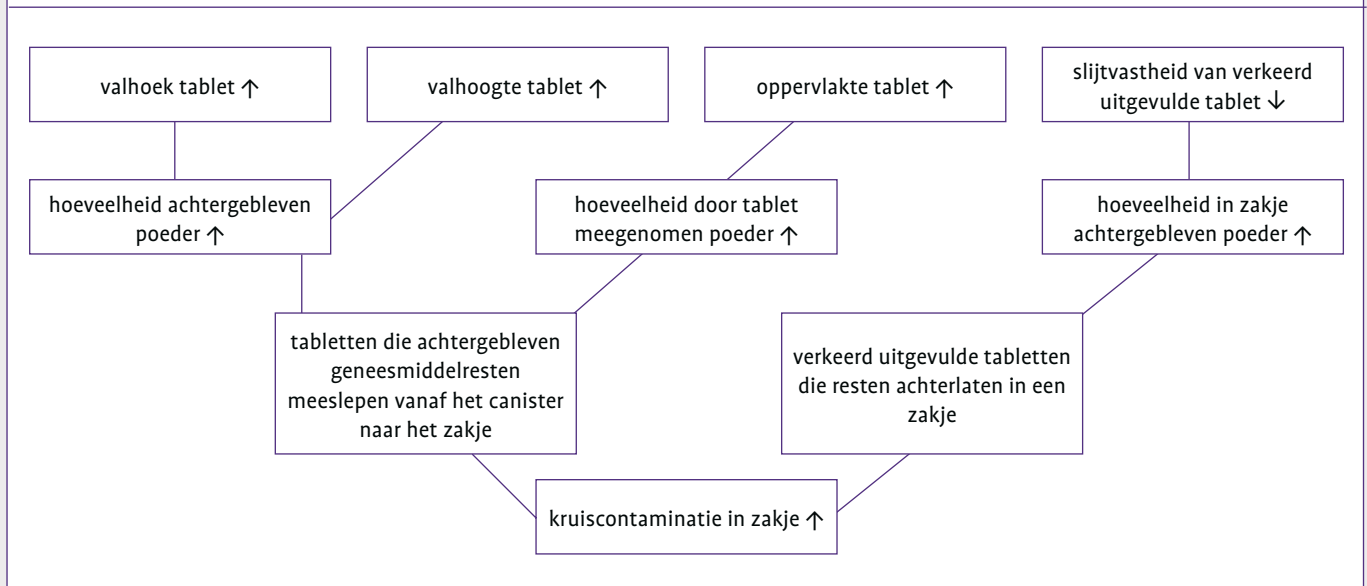
Taks M, Wessels-Basten SJ, Mestrom M, Ackerman EW, Grouls RJE. Validatie van de schoonmaakprocedure voor een automatisch geneesmiddelendistributiesysteem, op basis van kruiscontaminatie met paracetamol. PW Wetenschappelijk Platform. 2011;5:a1121.

distributiesystemen voor geneesmiddelen [2]. Een conclusie uit dit rapport was dat de situatie wat betreft de schoonmaak van GDS-machines niet verbeterd was ten opzichte van 2002. Schoonmaken gebeurt veelal wel, maar validatie van de procedure ontbreekt in vrijwel alle gevallen en de controle op effectiviteit is daardoor uiterst summier [2].

Literatuur over dit onderwerp is beperkt beschikbaar. Koch e.a. [3] beschrijven een methode om veegproeven te nemen in de boot van het GDS. In figuur 1 is de boot weergegeven; dit is het laatste onderdeel in een GDS waar de geneesmiddelen langs glijden

FIGUUR 2

Factoren die de kruiscontaminatie in een geneesmiddelenzakje kunnen vergroten (↑) of verkleinen (↓)



voordat ze op de folie terechtkomen. De folie wordt hierna geseald en het zakje met de geneesmiddelen is dan gereed.

Het belangrijkste doel van de schoonmaakprocedure is het voorkómen van kruiscontaminatie. Er zijn diverse factoren die het optreden van kruiscontaminatie beïnvloeden in een GDS; deze factoren zijn in figuur 2 weergegeven.

De apotheek van het Catherina-ziekenhuis Eindhoven beschikt over twee GDS'en van de firma HD Medi, type JV400SL. De leverancier van deze GDS'en heeft gestandaardiseerde voorschriften opgesteld voor de dagelijkse, wekelijkse en maandelijks schoonmaak [4]. Deze voorschriften worden opgevolgd en voor de dagelijkse schoonmaak betekent dit dat het GDS wordt schoongemaakt met een stoffer en stofzuiger en dat kritische plaatsen worden gereinigd met een met alcohol bevochtigde doek. In figuur 3 is een schematische tekening van het GDS weergegeven waarop de kritische plaatsen – de boot en de trechters – te zien zijn. In de kwaliteitsnorm GDS wordt gesteld: "Het schoonmaken van alle apparatuur vindt plaats in overeenstemming met een vooraf vastgelegd schoonmaakschema en volgens gevalideerde procedures" [5]. De schoonmaakprocedure is echter nog niet gevalideerd (de fabrikant heeft aangegeven hier volop mee bezig te zijn).

In de richtlijnen van de Pharmaceutical Inspection Convention [6] worden drie verschillende normen gesteld, welke als hulpmiddelen kunnen dienen bij het opzetten van een schoonmaakvalidatie:

- het voorwerp moet na schoonmaak visueel schoon zijn;
- maximaal 0,1% van een therapeutische dosis van een product mag verschijnen in een daaropvolgende maximale dagelijkse dosis van een geneesmiddel voor een patiënt;
- maximaal 10 ppm van een product mag op een volgend product terechtkomen.

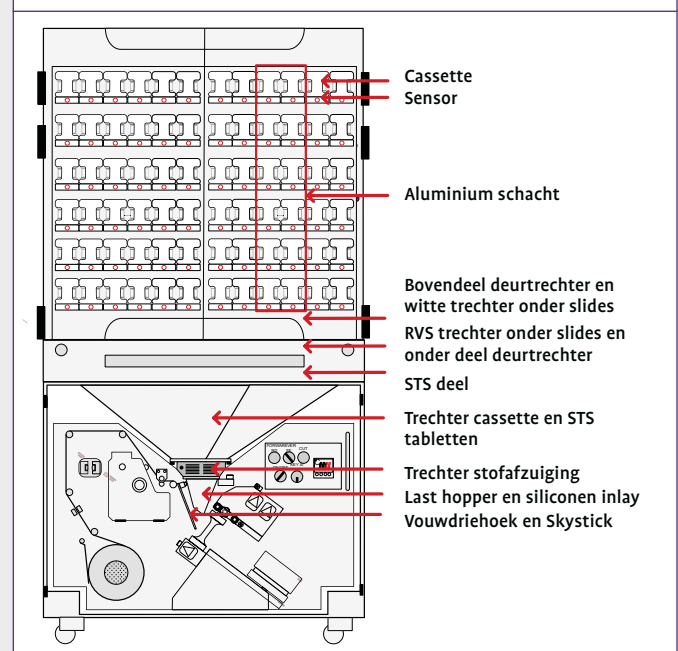
De strengste eis dient gekozen te worden voor de schoonmaakvalidatie. De derde eis is niet bruikbaar voor een GDS, omdat dit

geen vloeistoffen distribueert. Voor het stellen van de norm zijn wij uitgegaan van de tweede eis. Hierin wordt als grenswaarde voor de kruiscontaminatie gesteld dat maximaal 0,1% van de normale therapeutische dosis van een product zal verschijnen in de maximale dagelijkse dosis van een volgend product.

Als marker voor de kruiscontaminatie hebben we paracetamoltabletten gekozen. Paracetamoltabletten worden veel gedistribueerd en bezitten alle eigenschappen die het risico op kruiscontaminatie

FIGUUR 3

Schematische weergave van het geautomatiseerde distributiesysteem (Bron: HD Medi B.V.)



verhogen (figuur 2). Dit betekent dat maximaal 0,1% van een 500 mg tablet bij een volgende dagdosering van een geneesmiddel van een patiënt terecht mag komen. De GDS-robot maakt geneesmiddelenzakjes voor vier toedieningsmomenten per dag en wij zijn voor dit onderzoek ervan uitgegaan dat een patiënt per dag vier zakjes gebruikt. Eén geneesmiddelenzakje beschouwen we als een dagdosering van een geneesmiddel. Er mag dan maximaal 0,125 mg paracetamol in een volgend zakje terechtkomen. Daarnaast hebben wij, als *worst case*, aangenomen dat in één uur tijd alle verontreiniging op de boot, gelijkmatig verspreid over de zakjes, in de gedistribueerde zakjes terecht zal komen. Gemiddeld produceert de robot 70 zakjes per uur. De eis is dan dat er maximaal 8,75 mg paracetamol aanwezig mag zijn op de boot na een hele dag productie, vóór schoonmaak van de robot. De primaire doelstelling van dit onderzoek is de validatie van de gehanteerde schoonmaakprocedure van het GDS.

Methoden

Opzet

Om de schoonmaak te controleren zijn zowel veegproeven genomen van de boot van het GDS als van de geneesmiddelenzakjes van een testpersoon. De veegproeven na schoonmaak zijn genomen 's ochtends voordat de robot werd gestart. De veegproeven vóór schoonmaak zijn genomen aan het eind van de dag na een volle dag distribueren. Behalve op grond van de veegproeven is de contaminatie van de boot ook visueel beoordeeld, zowel voor als na de schoonmaak.

De helft van de monsters van de veegproeven is geanalyseerd op het HPLC-STIP-systeem (Stichting Centrale Ziekenhuisapotheek Den Bosch) om te testen welke andere stoffen, naast paracetamol, op de boot en in de zakjes aanwezig waren.

Analyse

De paracetamol is gemeten met een immunoassay (VIVA-E, Siemens). Dit apparaat wordt normaliter gebruikt voor analyse van plasma-, serum- en urinemonsters van patiënten. Er is een ijklijn van paracetamol in water gemaakt met de concentraties 1,0, 2,5, 5,0 en 10,0 µg/ml. Deze oplossingen zijn op drie verschillende dagen gemeten en de oplossing met de concentratie 5,0 µg/ml is zes keer op dezelfde dag gemeten om de precisie te bepalen. De helft van de monsters van de veegproeven van de boot en de zakjes is ook geïnjecteerd op het STIP-systeem om te analyseren welke andere stoffen aanwezig waren voor en na schoonmaak van de robot. De mobiele fase bestond uit 530 ml aqua destillata, 470 ml acetonitril, 400 µl fosforzuur 85% en 146 µl triethylamine. De pH werd ingesteld op 3,3 met 10% kaliumhydroxide. Detectie vond plaats bij 205 nm. Er werd steeds 20 µl vloeistof geïnjecteerd en de flow was 0,6 ml/minuut.

Recovery paracetamol

De recovery van de veegproef is bepaald door paracetamoltabletten (Pharmachemie) fijn te wrijven en steeds 12 mg van deze poedermassa uit te spreiden over de rubberen boot boven een schoon werkblad. Er is gekozen voor 12 mg poedermassa omdat dit overeenkomt met de maximale toegestane contaminatie van

paracetamol op de boot: 8,75 mg paracetamol. Na het aantrekken van handschoenen werd met een tissue (Kimtech science, Kimberly-Clark), bevochtigd met 1 ml ethanol (Biosolve, HPLC grade), de boot geveegd. De tissue werd overgebracht in een urinebeker en bewaard bij 4°C tot analyse. Deze procedure werd in zesvoud uitgevoerd.

Aan zes lege zakjes werd een bekende hoeveelheid (12 mg) paracetamol poedermassa van tabletten overgebracht. Vervolgens werden vier metforminetabletten van 500 mg (Pharmachemie) toegevoegd. De tabletten werden één voor één afgeveegd aan een tissue die was bevochtigd met 1 ml ethanol. Het zakje werd aan drie kanten opengeknippt en samen met de tissue overgebracht in de urinebeker. De monsters werden bewaard bij 4°C tot analyse.

Veegproeven

Op een tissue werd 1 ml ethanol aangebracht, waarmee de boot vervolgens werd geveegd. De tissue werd daarna overgebracht in een urinebeker en bewaard bij 4°C tot analyse. Op de dag van analyse werd 50,0 ml warm water toegevoegd aan de urinebeker en de beker werd vervolgens 30 minuten op een ultrasoonbad geplaatst. De oplossing was hierna geschikt voor analyse op de VIVA-E. Een blanco werd meegenomen door een tissue te bevochtigen met 1 ml ethanol en deze over te brengen in een urinebeker. Deze blanco werd op dezelfde manier verwerkt als de monsters van de veegproeven. Er is op drie verschillende dagen een monster afgenomen vóór schoonmaak en op drie andere dagen een monster ná schoonmaak.

Voor de analyse van de kruiscontaminatie in de zakjes werd een testpatiënt gefingeerd, welke gedurende twee dagen eenmaal daags vier tabletten metformine van 500 mg gebruikt. Er is gekozen voor metformine als dragertablet omdat deze tabletten hoog geplaatst zijn in de robot en door dezelfde valpijp als paracetamol naar beneden glijden. De kans is hierdoor maximaal dat de metforminetabletten met paracetamoldeeltjes in aanraking komen. Daarnaast hebben de metforminetabletten een groot oppervlak, zodat ze gemakkelijk geneesmiddelendeeltjes uit de robot kunnen meevoeren. De zakjes werden vervolgens in hun geheel overgebracht in twee urinebekers en bewaard bij 4°C tot analyse. Op de dag van analyse werd een zakje aan de bovenkant opengeknippt en met behulp van een pincet werden de metforminetabletten uit het zakje genomen en afgeveegd met een tissue die was bevochtigd met 1 ml ethanol. De tissue werd in de urinebeker overgebracht. Het zakje werd leeggeschud boven de beker en vervolgens aan de overige drie zijden opengeknippt en in de beker overgebracht. Ook aan deze monsters werd 50,0 ml warm water toegevoegd en de bekens werden 30 minuten op een ultrasoonbad geplaatst. Er werd steeds een blanco meegenomen door aan een leeg geneesmiddelenzakje vier tabletten metformine van 500 mg toe te voegen. Dit zakje werd dan op dezelfde manier verwerkt als de zakjes van de testpersoon. Er is op drie verschillende dagen een monster afgenomen vóór schoonmaak en op drie andere dagen ná schoonmaak.

Afgifte verkeerd verpakte paracetamoltabletten

Er is een testpatiënt ingevoerd die vier tabletten metformine van 500 mg en vier tabletten paracetamol gebruikte. Hiervoor zijn

TABEL 1
Resultaten veegproeven van de boot en de zakjes

| Robot | Paracetamol op boot | Paracetamol in zakje 1 | Paracetamol in zakje 2 |
|-----------------|---------------------|------------------------|------------------------|
| Voor schoonmaak | | | |
| 1 | 2,430 mg | < 0,025 mg | < 0,025 mg |
| 1 | 1,945 mg | < 0,025 mg | < 0,025 mg |
| 1 | 4,495 mg | 0,060 mg | 0,040 mg |
| 2 | 2,275 mg | < 0,025 mg | < 0,025 mg |
| 2 | 2,730 mg | < 0,025 mg | 0,075 mg |
| 2 | 2,425 mg | < 0,025 mg | < 0,025 mg |
| Na schoonmaak | | | |
| 1 | 0,885 mg | < 0,025 mg | < 0,025 mg |
| 1 | 0,215 mg | < 0,025 mg | < 0,025 mg |
| 1 | 0,265 mg | < 0,025 mg | < 0,025 mg |
| 2 | 0,185 mg | < 0,025 mg | < 0,025 mg |
| 2 | 0,315 mg | < 0,025 mg | < 0,025 mg |
| 2 | 0,225 mg | < 0,025 mg | < 0,025 mg |

zes zakjes gedistribueerd door de robot. De zakjes zijn opgeknippt en met behulp van een pincet zijn de paracetamoltabletten verwijderd. De zakjes zijn daarna bemonsterd zoals hierboven is beschreven.

Resultaten

Analyse en recovery

De VIVA-E is geschikt voor het analyseren van waterige, laaggeconcentreerde paracetamoloplossingen. De ijklijn had op de drie verschillende meetdagen een richtingscoëfficiënt van > 0,999. De juistheid van de zesvoudige bepaling van de paracetamoloplossing met de concentratie 5 µg/ml was gemiddeld 106%, met een variatiecoëfficiënt van 4,20%. De detectielimiet van de VIVA-E voor paracetamol is 0,5 µg/ml, overeenkomend met aanwezigheid van 25 µg paracetamol op de boot of in een geneesmiddelenzakje. De gemiddelde recovery van het vegen van de boot was 82%, met een variatiecoëfficiënt van 9,5%. De gemiddelde recovery voor het vegen van de zakjes was 88%, met een variatiecoëfficiënt van 8%.

Contaminatie voor en na schoonmaak

Voor schoonmaak was de boot van de robot steeds visueel gecontamineerd met een witte poederlaag, na schoonmaak was de boot visueel schoon.

In tabel 1 zijn de resultaten weergegeven van de veegproeven van de boot en de geneesmiddelenzakjes op beide robots voor en na schoonmaak van het GDS. Gemiddeld was er voor schoonmaak 2,70 mg paracetamol op de boot aanwezig (norm < 8,75 mg). In de zakjes was bij drie monsters paracetamol aantoonbaar: 0,06 mg, 0,04 mg en 0,075 mg.

Na schoonmaak blijkt gemiddeld nog 0,35 mg paracetamol op de boot aanwezig. Dit betekent een achtvoudige reductie van de uitgangsccontaminatie. Na schoonmaak was in geen enkel zakje paracetamol aantoonbaar.

Na analyse met STIP bleek de boot voor schoonmaak van de robot een aantal farmaca in lage hoeveelheden te bevatten, te weten carbamazepine circa 0,3 mg, clozapine circa 0,2 mg, tolbutamide circa 0,06 mg en naproxen circa 0,03 mg. In de zakjes werd naast paracetamol en metformine niets teruggevonden. De monsters van de veegproeven van de boot na schoonmaak van de robot lieten, naast paracetamol, ongeveer 0,04 mg carbamazepine zien.

Afgifte verkeerd verpakte paracetamoltabletten

Na verwijdering van de paracetamoltabletten uit de zakjes werd per zakje gemiddeld 2,60 mg (standaarddeviatie 0,36 mg) paracetamol teruggevonden.

Beschouwing

Nergens zijn normen vastgelegd waaraan de schoonmaak van een GDS-machine moet voldoen. Wij hebben als eis gesteld dat maximaal 8,75 mg paracetamol op de boot en maximaal 0,125 mg paracetamol in een zakje aanwezig mag zijn.

Bij het berekenen van de eis voor de toegestane vervuiling op de boot speelt de belasting van de robot een rol. Wanneer de belasting veel groter of lager is dan 70 zakjes per uur, moet de toegestane vervuiling op de boot opnieuw berekend worden. Over het algemeen zal de robot een hogere productie realiseren en daardoor kan dan een hogere norm worden gesteld aan de maximaal toegestane hoeveelheid paracetamol op de boot. Daarnaast zijn wij ervan uitgegaan dat een patiënt vier zakjes per dag gebruikt. In de praktijk zal dit aantal vaak lager liggen, waardoor de maximale toegestane hoeveelheid paracetamol op de boot ook hoger uitkomt.

De resultaten van dit onderzoek laten zien dat de gebruikte schoonmaakprocedure voldoet aan de door ons gestelde eisen. Alle veegproeven van de boot vóór schoonmaak bevatten minder dan 8,75 mg paracetamol. Daarnaast is er in geen enkel zakje meer dan 0,125 mg paracetamol gevonden.

Koch e.a. [3] hebben veegproeven genomen van de boot van het GDS met behulp van een kompres en ethanol. Analyse van de oplossingen vond daarna plaats met behulp van het HPLC-STIP-systeem. De recovery van deze methode was 58% (standaarddeviatie 5%). De veegproeven van de boot zijn gecorrigeerd voor de recovery en de resultaten varieerden van 0,7 tot 1,7 mg teruggevonden paracetamol. In onze studie was deze hoeveelheid aanzienlijk hoger, met een gemiddelde van 2,7 mg paracetamol op de boot vóór schoonmaak. Bij de 1,7 mg paracetamol van Koch e.a. had het GDS echter 429 paracetamoltabletten verwerkt. Na een volle dag distribueren voor verpleegtehuizen worden er bij ons ruim 1000 tabletten paracetamol gedistribueerd, wat een verklaring kan zijn voor deze hogere hoeveelheid paracetamol op de boot. Daarnaast kan de herkomst van de tabletten een rol spelen.

In navolging van Koch e.a. hebben Fabius e.a. [7] bekeken of een droge of natte schoonmaak van de boot verschil maakt voor de teruggevonden hoeveelheden paracetamol en tolbutamide. Vóór schoonmaak vonden zij gemiddeld 2,2 mg paracetamol terug op de boot, na droge schoonmaak 0,4 mg paracetamol en na natte schoonmaak 0,15 mg paracetamol. Deze waarden komen redelijk overeen met de door ons gevonden waarden.

Het RIVM heeft in zijn onderzoek [2] veegproeven genomen van geneesmiddelenzakjes van diverse apotheken. In deze zakjes vond het RIVM geen kruiscontaminatie met werkzame stoffen die niet tot de voorgeschreven producten behoorden. Vóór schoonmaak van het GDS vonden wij paracetamol terug in drie van de twaalf zakjes die alleen metformine zouden moeten bevatten. De hoeveelheden paracetamol waren respectievelijk 0,06 mg, 0,04 mg en 0,075 mg en zaten onder de eis van maximaal 0,125 mg paracetamol per zakje. De analyse van de zakjes met de STIP-methode liet geen andere kruiscontaminatie zien.

Oorspronkelijk bestond de gedachte om zowel een 'schoon' als een 'vuil' monster op dezelfde dag af te nemen bij de boot van de robot. Dit blijkt echter geen betrouwbare meting te leveren, aangezien het vegen van de boot te beschouwen is als een extra schoonmaak ervan, waardoor er een onderschatting van de contaminatie plaatsvindt. Er is daarom voor gekozen de monsters op drie verschillende ochtenden en drie verschillende middagen af te nemen bij beide robots.

Alle metingen zijn in een kort tijdbestek uitgevoerd. Een aanbeveling is om de metingen steekproefsgewijs te herhalen. Ook is niet gekeken of een andere schoonmaakprocedure beter zou zijn (met bijvoorbeeld een ander oplosmiddel of een andere frequentie van schoonmaken). Een vervolgonderzoek zou zich kunnen richten op de frequentie van de schoonmaakprocedure.

Conclusie

De beschreven methode is geschikt voor de validatie van de schoonmaakprocedure van een automatisch geneesmiddelendistributiesysteem op basis van veegproeven van de boot en op basis van veegproeven van geneesmiddelenzakjes. De huidige schoonmaakprocedure, gebruikt voor de schoonmaak van de JV400SL, voldoet op basis van dit onderzoek aan de door ons gestelde normen.

Met dank aan R.A.C. van Wezel, A.W. de Blois, A.M.J.W. Scheepers-Hoeks en alle analisten van het laboratorium van de apotheek van het Catherina ziekenhuis.

LITERATUUR

- 1 Onvoldoende kwaliteitswaarborgen bij geautomatiseerde distributiesystemen voor geneesmiddelen vormen risico voor patiënt. Den Haag: Inspectie voor de Gezondheidszorg; 2002.
- 2 de Rooij-Lamme EK, Groot DW, de Kaste D. Geautomatiseerde distributiesystemen voor geneesmiddelen. Bilthoven: RIVM; 2007.
- 3 Koch BCP, Nagtegaal JE, van der Westerlaken MML. Veegproeven geven stof voor validatie. Kruiscontaminatie bij geautomatiseerde distributiesystemen. Pharm Weekbl. 2003;138(43):1509-13.
- 4 Reinigingsprocedure jv400sl. Lelystad: Dijkstra Verenigde; 2004.
- 5 Kwaliteitsnorm geautomatiseerde geneesmiddeldistributie systemen. Den Haag: KNMP/WINAp; 2007.
- 6 Guide to good manufacturing practice for medicinal products. Genève: PIC/S; 2009.
- 7 Fabius AM, Nagtegaal JE. Nat blijkt beter, maar niet perfect. Controle van een schoonmaakprocedure voor een geautomatiseerd distributiesysteem. Pharm Weekbl. 2004;139(16):563-4.