

# Kwalificatie van 10 mL polypropyleen spuit en bewaring op voorraad

L.S.C. Heimans <sup>a\*</sup>, J.A.J. van der Schaar <sup>b</sup>, R. Franssen <sup>c</sup>,  
M. Crul <sup>d</sup> en A. Vermes <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Apotheker, Apotheek A15, Gorinchem.

<sup>b</sup> AIOS Ziekenhuisfarmacie, Apotheek Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam.

<sup>c</sup> Ziekenhuisapotheker, Apotheek Diaconessenhuis, Utrecht.

<sup>d</sup> Ziekenhuisapotheker, Apotheek Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam.

<sup>e</sup> Ziekenhuisapotheker, Apotheek A15, Gorinchem.

\* Correspondentie: L.Heimans@apotheekA15.nl.

Voor het uitvoeren van de verschillende onderzoeken gaat onze dank uit naar de laboratoria van de Apotheek Haagse Ziekenhuizen (*leachables*), de Apotheek van het Universitair Medisch Centrum Groningen (siliconenolie) en het Laboratorium der Nederlandse Apothekers (subvisuele deeltjes).

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: Heimans LSC, van der Schaar JAJ, Franssen R, Crul M, Vermes A. Kwalificatie van 10 mL polypropyleen spuit en bewaring op voorraad. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2016;1:a1616.

## Kernpunten

- Kunststof spuit en zijn primair bedoeld voor direct gebruik van de bereide geneesmiddelen.
- Bij aseptische handelingen en bewaring op voorraad is volgens de GMP-Z Z3 Aseptische Handelingen de bewaartermijn maximaal één maand in de koelkast gevolgd door één week bij kamertemperatuur.
- Met dit onderzoek is aangetoond dat de 10 mL Baxa Rapid-Fill spuit voldoet aan deze richtlijn.

## Inleiding

In Nederland zijn in 2014 uit de ziekenhuizen 16.838 medicatie-incidenten gemeld bij de Centrale Medicatie-incidenten Registratie (CMR), waarvan 765 meldingen (5%) gerelateerd waren aan het bereiden en voor toediening gereed maken (VTGM) van de medicatie [1]. Risico's bij VTGM bestaan uit de kans op microbiologische contaminatie en de kans op medicatiegerelateerde fouten [2, 3]. Het risico neemt toe naarmate er meer stappen moeten worden uitgevoerd bij het klaarmaken van het geneesmiddel. Het gebruik van kant-en-klare oplossingen in spuit en flacons die door de ziekenhuisapothek

## ABSTRACT

*Qualification of 10 mL polypropylene syringes for aseptic stock preparation of ready-to-administer injections*

### OBJECTIVE

To test if 10 mL Baxa Rapid-Fill polypropylene syringes are suitable for use in aseptic preparation of ready-to-administer (RTA) injections when kept in stock.

### DESIGN

Syringes were qualified according to the Dutch GMP Hospital Pharmacy guidelines on aseptic handling.

### METHODS

Syringes were filled with NaCl 0.9% solution or glucose 5% solution. Changes in appearance, pH, weight, subvisible particles, silicon oil, leachables and closure integrity were tested on  $t = 0$  weeks and  $t = 5$  weeks as well as  $t = 9$  weeks (for leachables only).

### RESULTS

All solutions remained clear, colourless and free from visible particles during the study. No alterations were observed regarding differences with blanc solutions. Mean difference in pH between test solutions and blanc solutions was  $-0.17$  (NaCl) and  $-0.25$  (glucose). Weight changed hardly during the shelf life (average  $-0.01\%$ ). Mean quantity of particles per package was  $< 6000$  (size  $\geq 10 \mu\text{m}$ ) and  $< 600$  (size  $\geq 25 \mu\text{m}$ ). The syringes contained  $< 50 \mu\text{g/L}$  (NaCl) and  $78 \mu\text{g/L}$  (glucose) of silicon. The absolute concentration of leachables in the syringe was low and remained low when shelf life was extended to 9 weeks. Capped syringes were not contaminated after immersion in a bacterial suspension.

### CONCLUSION

Baxa Rapid-Fill 10 mL syringes, filled with NaCl 0.9% or with glucose 5% solution, meet the criteria of the GMP Hospital Pharmacy guidelines on aseptic handling during a shelf life of 4 weeks in the refrigerator followed by 1 week at room temperature. The syringes are qualified for use in aseptic handling of RTA solutions.

worden klaargemaakt, heeft daarom de voorkeur boven VTGM op de afdeling in het ziekenhuis [3, 4].

Apotheek A15 in Gorinchem, de apotheek van het Onze Lieve Vrouw Gasthuis in Amsterdam en de apotheek van het Diaconessenhuis in Utrecht maken jaarlijks gezamenlijk ongeveer 125.000 *ready-to-administer* (RTA)

sputen op voorraad klaar. Hiervoor worden onder andere Baxa Rapid-Fill spuitn van 10 mL gebruikt die met behulp van de Baxa Rapid-Fill Automated Syringe Filler worden gevuld met oplossingen voor parenterale toediening. Injectiesputen, waaronder Baxa Rapid-Fill spuitn, zijn primair bedoeld voor direct gebruik van de bereide geneesmiddelen. Bij aseptische VTGM-handelingen voor bewaring op voorraad, waarbij de bewaartermijn maximaal één maand is, moet daarom worden aangetoond dat de spuitn geschikt zijn als verpakkingsmateriaal voor de beoogde bewaartermijn. In Nederland zijn enkel de drie meest voorkomende typen spuitn (BD Plastipack 50 mL spuit van de drie leveranciers Becton Dickinson Nederland, Added Pharma en Staxs [Klerpack]) hierop onderzocht door de commissie GMP-Z van de Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuisapothekers (NVZA) volgens de richtlijn GMP-Z Z3 *Aseptische Handelingen* [5].

Dit onderzoek test of de 10 mL Baxa Rapid-Fill spuitn voldoen aan de criteria zoals omschreven in dezelfde richtlijn. De opzet van het onderzoek is toepasbaar op ieder type spuit.

## Methoden

Er is voor deze kwalificatie gebruikgemaakt van Baxa Rapid-Fill spuitn (Rapid-Fill ASF Syringe Strip, Baxter). De onderdelen van de spuit zijn gemaakt van thermoplastisch elastomeer (dop en plunjertop) en polypropyleen (spuit en plunjer). Het etiket komt niet in contact met de inhoud van de spuit.

De spuitn zijn gevuld met 10 mL NaCl 0,9% (NaCl 0,9% infuuszak Viaflo, 1000 mL, charge 14F20T2B, vervaldatum 05-2017, Baxter) of 10 mL glucose 5% (Glucose 5% infuuszak Viaflo 1000 mL, charge 14E21E2N, vervaldatum 04-2017, Baxter). Om uit te sluiten dat eventueel aangetoonde *leachables* afkomstig zijn uit de kunststof infuuszakken waarin de oplossingen verpakt zitten (charge S1), zijn voor deze bepaling spuitn uitgevuld met oplossingen afkomstig uit glazen flacons (charge S2) met NaCl 0,9% (NaCl 0,9% infusievloeistof, flacon 100 mL, charge 14GL31, vervaldatum 20-11-2018, Fresenius Kabi Nederland) en glucose 5% (Glucose 5% infusievloeistof, flacon 100 mL, charge 14FI51, vervaldatum 09-2017, Fresenius Kabi Nederland).

De kwalificatie van de spuitn is uitgevoerd conform de *Monografie voor steriele single-use plastic spuitn voor toediening van parenterale vloeistoffen na bewaren op voorraad* uit de GMP-Z Z3 *Aseptische Handelingen* [5]. Er is onderzoek gedaan naar veranderingen in uiterlijk, pH en gewicht, naar de aanwezigheid van subvisuele deeltjes, siliconenolie en *leachables* (ongespecificeerde stoffen die uit de onderdelen van de spuit aan de inhoud hiervan kunnen worden afgegeven) en naar *closure integrity* (integriteit van de afsluiting van de spuitn) [5].

De GMP-Z Z3 houdt een maximale bewaartermijn aan van 1 maand in de koelkast gevolgd door 7 dagen bij kamertemperatuur ( $t = 5$  weken) voor producten die zijn

klaargemaakt onder maximale productbescherming.

De te onderzoeken spuitn zijn onder maximale productbescherming in een *laminar air flow*-kast (LAF-kast; *cross flow*, type IF/CF 91/183, Interflow) met behulp van de Rapid-Fill Automated Syringe Filler (Model 6400-0971, Baxa) aseptisch gevuld met de testoplossingen S1 en S2 [5].

De spuitn voor het onderzoek op de hierna genoemde parameters zijn op de dag van uitvullen verstuurd naar de laboratoria waar de verschillende onderzoeken zijn uitgevoerd. Het onderzoek op  $t = 0$  is de dag na uitvullen uitgevoerd,  $t = 1$  een week na uitvullen,  $t = 2$  twee weken na uitvullen en zo verder tot  $t = 9$ , welk onderzoek negen weken na uitvullen is uitgevoerd.

De spuitn werden in Apotheek A15 gedurende 4 weken bewaard in de koelkast (2-8°C), gevolgd door 1 week bij kamertemperatuur (15-25°C) ( $t = 5$  weken). Voor het onderzoek naar *leachables* zijn de spuitn gedurende 8 weken in de koelkast bewaard, gevolgd door 1 week bij kamertemperatuur ( $t = 9$  weken). Bij elk onderzoek is een monster meegenomen van de blanco oplossing uit de oorspronkelijke verpakking (kunststof infuuszak of glazen flacon).

## Uiterlijk

De inhoud van 10 spuitn met NaCl 0,9% en 10 spuitn met glucose 5% van charge S1 is onderzocht op uiterlijk op  $t = 0$  weken en  $t = 5$  weken volgens monografie 2.2.1 (helderheid) [6], monografie 2.9.20 (deeltjes) [7] en monografie 2.2.2 (kleur) [8] van de Europese Farmacopee (PhEur).

De helderheid is op  $t = 0$  weken en  $t = 5$  weken visueel beoordeeld door de oplossing in de spuitn en de blanco oplossingen te vergelijken met vers gezuiverd water en opalescentiestandaard I uit de PhEur.

Voor het onderzoek op zichtbare deeltjes zijn de spuitn visueel beoordeeld op  $t = 0$  weken en  $t = 5$  weken met behulp van een schouwlamp (Allen Vanguard, Type LV28, P.W. Allen & Co).

De kleur van de oplossingen in de spuitn is op  $t = 0$  weken en  $t = 5$  weken visueel beoordeeld door ze te vergelijken met vers gezuiverd water en PhEur-referentieoplossing B9.

Hoofdstuk Z3 van de GMP-Z stelt zelf geen eisen aan het uiterlijk van de testoplossingen [5] maar de oplossingen dienen helder en vrij van zichtbare deeltjes te zijn [9]. Oplossingen met NaCl moeten kleurloos zijn [10] en oplossingen met glucose mogen niet intenser gekleurd zijn dan PhEur-referentieoplossing BY<sub>7</sub> [11].

## pH

De pH van 10 spuitn met NaCl 0,9% en 10 spuitn met glucose 5% van charge S1 is gemeten met een pH-meter (Metrohm 827) volgens PhEur-monografie 2.2.3 (pH) [12] op  $t = 0$  weken en  $t = 5$  weken.

De GMP-Z Z3 stelt zelf geen eisen aan de pH-veranderingen van de testoplossingen.

### Gewicht

Het gewicht van 10 spuitjes met NaCl 0,9% en 10 spuitjes met glucose 5% van charge S1 is met een analytische balans (MSE324S, Sartorius) gemeten op  $t = 0$  weken en  $t = 5$  weken.

De gewichtsverandering mag maximaal 2% zijn van het gewicht op  $t = 0$  weken [5].

### Subvisuele deeltjes

De onderzoeken naar subvisuele deeltjes zijn uitgevoerd conform PhEur 2.9.19 met behulp van een deeltjestelapparaat (counter PSS Accusizer 780, sensor PSS LE-400-05, sampler PSS Accusizer 780/SIS) [13, 14]. Op  $t = 0$  weken en  $t = 5$  weken zijn 15 spuitjes met NaCl 0,9% en 15 spuitjes met glucose 5% van charge S1 onderzocht.

De eis aan het gemiddeld aantal deeltjes met grootte  $\geq 10 \mu\text{m}$  is  $\leq 6000$  per verpakking en de eis aan het gemiddeld aantal deeltjes met grootte  $\geq 25 \mu\text{m}$  is  $\leq 600$  per verpakking [13].

### Siliconenolie

De aanwezigheid van siliconenolie is bepaald met behulp van massaspectrometrie met inductief gekoppeld plasma (ICP-MS) in 10 spuitjes met NaCl 0,9% en 10 spuitjes met glucose 5% van charge S1 op  $t = 5$  weken. De bepaalde concentratie silicium is een maat voor de hoeveelheid siliconenolie in de spuitjes.

De gemiddelde concentratie silicium in de inhoud van de spuitjes mag maximaal  $500 \mu\text{g/L}$  zijn [5].

### Leachables

De aanwezigheid van *leachables* is bepaald met hogedrukvoelstofchromatografie (HPLC) en UV-spectrofotometrie op 10 spuitjes met NaCl 0,9% en 10 spuitjes met glucose 5% van charge S2 op  $t = 0$  weken,  $t = 5$  weken en  $t = 9$  weken.

De GMP-Z Z3 stelt zelf geen eisen aan de resultaten van de HPLC-bepaling [5]. Volgens PhEur-monografie 2.2.25 [15] mag de UV-absorptie bij 220-340 nm maximaal 0,40 zijn.

### Closure integrity

In het uitgevoerde onderzoek zijn 12 spuitjes gevuld met bouillon. De spuitjes, waarin na 7 dagen bebroeden bij  $35^\circ\text{C}$  geen groei waarneembaar was, zijn gedurende 15 uur tot boven de dop ondergedompeld in 2,5 mL bouillon die was geënt met  $10^8$  kolonievormende eenheden (KVE) per mL *Pseudomonas aeruginosa* (10 spuitjes met dop, 2 spuitjes zonder dop als positieve controle). Hierna werden de spuitjes gedurende 7 dagen bebroed bij  $35^\circ\text{C}$ .

### Resultaten

De resultaten van de onderzoeken zijn weergegeven in tabellen 1 t/m 6.

Alle oplossingen bleven gedurende de bewaartermijn helder, vrij van zichtbare deeltjes en kleurloos. Er zijn geen verschillen waargenomen tussen de spuitjes met NaCl 0,9% dan wel met glucose 5% en de corresponderende blanco oplossingen uit de infuuszakken.

**Tabel 1**    **Overzicht resultaten kwalificatie Rapid-Fill spuitjes 10 mL**

Onderzoek	Eisen	Resultaat	Voldoet?
Uiterlijk	Helder en vrij van zichtbare deeltjes [9]. NaCl: kleurloos [10]. Glucose: niet intenser gekleurd dan referentieoplossing BY <sub>7</sub> [11].	Alle oplossingen bleven helder, vrij van zichtbare deeltjes en kleurloos gedurende de bewaartermijn. Geen verschil ten opzichte van de blanco oplossingen.	Ja
pH	Geen.	Gemiddeld verschil in pH tussen de oplossingen in de spuitjes en de blanco oplossingen is $-0,17$ (NaCl) en $-0,25$ (glucose) (tabel 2).	Niet van toepassing
Gewicht	Maximaal 2% verandering t.o.v. $t = 0$ [5].	Maximaal waargenomen verandering $-0,01\%$ (tabel 3).	Ja
Subvisuele deeltjes	Gemiddeld aantal deeltjes $\geq 10 \mu\text{m}$ $\leq 6000$ per verpakking; gemiddeld aantal deeltjes $\geq 25 \mu\text{m}$ $\leq 600$ per verpakking [13].	Gemiddeld aantal deeltjes per verpakking was $< 6000$ ( $\geq 10 \mu\text{m}$ ) en $< 600$ ( $\geq 25 \mu\text{m}$ ) (tabel 4).	Ja
Siliconenolie	Gemiddelde concentratie silicium $\leq 500 \mu\text{g/L}$ [5].	Gemiddelde concentratie silicium was $< 50 \mu\text{g/L}$ (NaCl) en $78 \mu\text{g/L}$ (glucose) (tabel 5).	Ja
Leachables	UV-absorptie maximaal 0,40 bij 220-340 nm [15].	De spuitjes geven <i>leachables</i> af aan de oplossingen in de spuitjes. Verschil in absorptie is 0,02 (NaCl) en 0,03 (glucose) (tabel 6).	Ja
Closure integrity	Geen groei in de spuitjes met dop en wel groei in de positieve controle zonder dop [16].	De spuitjes met dop waren niet besmet en de spuitjes zonder dop waren wel besmet.	Ja

Tabel 2 Resultaten pH

t (weken)	0			5		
	Monster (gemiddelde van 10)	Blanco	Vershil	Monster (gemiddelde van 10)	Blanco	Vershil
NaCl 0,9%	6,66 (standaarddeviatie 0,08)	6,69	-0,03	6,58 (standaarddeviatie 0,13)	6,77	-0,20
Glucose 5%	4,84 (standaarddeviatie 0,08)	4,64	0,20	4,59 (standaarddeviatie 0,04)	4,64	-0,05

Tabel 3 Resultaten gewicht (mg)

t (weken)	Gemiddelde van 10 (standaarddeviatie)						Vershil t = 5 t.o.v. t = 0 (%)
	0	1	2	3	4	5	
NaCl 0,9%	18353 (53)	18356 (54)	18360 (54)	18356 (54)	18353 (53)	18352 (53)	-0,01
Glucose 5%	18487 (57)	18495 (57)	18498 (56)	18490 (57)	18487 (57)	18486 (57)	0,00

Tabel 4 Resultaten subvisuele deeltjes

t (weken)	Deeltjesgrootte	Verpakking	0		5	
			Aantal deeltjes per 10 mL*		Aantal deeltjes per 10 mL*	
NaCl 0,9%	≥ 10 µm	sputen	189	144		
		blanco	20	60		
	≥ 25 µm	sputen	1	1		
		blanco	0	0		
Glucose 5%	≥ 10 µm	sputen	347	348		
		blanco	20	30		
	≥ 25 µm	sputen	4	2		
		blanco	0	0		

\* Gemiddelde van drie metingen.

Tabel 5 Resultaten concentratie silicium (µg/L) op t = 5 weken

	Gemiddelde (standaarddeviatie)
NaCl 0,9%	< 50* (n.v.t.)
Glucose 5%	78,2† (17,1)

\* Gemiddelde van 10.

† Gemiddelde van 9; monster 10 had een gemeten concentratie van < 50 µg/L waardoor deze waarde niet meegenomen kon worden in de berekening van het gemiddelde.

De pH-verschillen tussen de oplossingen in de sputen en de blanco oplossingen in de infuuszakken verschilden op t = 5 weken gemiddeld -0,17 (NaCl) en -0,25 (glucose) met de pH-verschillen op t = 0 weken (tabel 2).

Het verschil in gewicht op t = 5 weken ten opzichte van t = 0 is bij alle sputen minder dan 2% (tabel 3).

De oplossingen in de sputen voldeden aan de PhEur-eisen, maar bevatten meer subvisuele deeltjes dan de blanco oplossingen (tabel 4).

De gemiddelde concentratie silicium in beide typen sputen was minder dan 500 µg/L (tabel 5).

De sputen geven *leachables* af aan de oplossingen. Bij het HPLC-onderzoek werden op t = 0 weken in de spuit meer kleine signalen waargenomen dan in de blanco oplossing. De signalen namen toe op t = 5 weken. Op t = 9 weken bleven de signalen gelijk aan die op t = 5 weken. De signalen waren gelijk voor de sputen met NaCl 0,9% en sputen met glucose 5% en verschilden onderling nauwelijks. De UV-spectra voldeden aan de eisen van de PhEur (extinctie < 0,4) (tabel 6).

Er werd geen groei waargenomen in de sputen met dop tijdens de *closure integrity test* terwijl de sputen zonder dop wel groei lieten zien.

## Beschouwing

De onderzoeken zijn uitgevoerd op sputen gevuld met NaCl 0,9% en met glucose 5%. Dit zijn basisoplossingen voor oplossingen voor parenterale toediening welke representatief worden geacht voor een breed scala aan parenteraal toe te dienen geneesmiddelen. Voor vergelijkbare injectievloeistoffen is geen aanvullende kwalificatie van de sputen noodzakelijk. Oplossingen met andere fysisch-chemische eigenschappen kunnen een andere invloed hebben op de gebruikte sputen. Voor oplossingen die significant afwijken van de gebruikte testoplossingen, bijvoorbeeld met een erg lage of hoge pH of een niet-waterig oplosmiddel, zouden de onderzoeken herhaald moeten worden. Een concreet advies is hierover echter niet te geven. Deze afwijking zal per product gemaakt moeten worden op basis van samenstelling en eigenschappen van het product.

**Tabel 6 Resultaten UV-absorptie bij het onderzoek naar leachables**

t (weken)		0	5	9
NaCl 0,9% (UV 220 nm)	monsters (n = 10)	0,000 (n.v.t.)*	0,018 (n.v.t.)*	0,019 (n.v.t.)*
	blanco (n = 1)	0,000	0,003	0,004
	verschil	0,000	0,015	0,015
Glucose 5% (UV 284 nm)	monsters (n = 10)	0,670 (0,017)*	0,678 (0,016)*	0,697 (0,004)*
	blanco (n = 1)	0,684	0,706	0,706
	verschil	-0,014	-0,028	-0,009

\* Gemiddelde (standaarddeviatie).

Bij het onderzoek op gewicht werd na 1 week en na 2 weken een toename waargenomen (tabel 3). Dit is opmerkelijk omdat na 5 weken het gewicht gelijk was of was afgenomen ten opzichte van  $t = 0$  weken. Omdat de spuiten gedurende de eerste 4 weken in de koelkast zijn bewaard, is het denkbaar dat er condensvorming is opgetreden bij het uit de koelkast halen van de spuiten voor het uitvoeren van de weging, waardoor het gewicht iets is toegenomen. In week 5 zijn de spuiten in de klimaatkamer bewaard zodat hier geen condensvorming optreedt bij verplaatsing naar de balans.

De spuiten voldoen aan de eisen van de PhEur voor *leachables*. In absolute aantallen gaven de Baxa Rapid-Fill spuiten meer *leachables* af aan de inhoud dan de 50 mL spuiten van het NVZA-onderzoek [17]. Qua concentratie waren ze vergelijkbaar. De identiteit van de aanwezige *leachables* is onbekend waardoor het niet mogelijk is een conclusie te trekken over de mogelijke toxiciteit van de gemeten componenten of de invloed op het product. De absolute concentratie *leachables* in de spuiten was echter zeer laag en bleef gelijk bij een bewaartermijn die tweemaal zo lang was als de beoogde maximale bewaartermijn van de spuiten ( $t = 9$  weken). Dit onderzoek maakt de aanwezigheid van *leachables* inzichtelijk en zorgt dat het mogelijk is spuiten van verschillende fabrikanten te vergelijken [5].

Vooruitlopend op het beschikbaar komen van de GMP-Z Z3 is er een bouillontest voor *closure integrity* uitgevoerd volgens het destijds geldende technisch rapport no. 27 van de Parenteral Drug Association [16] (*liquid immersion microbial challenge test*). Dit onderzoek wijkt af van de omschreven *closure integrity test* van de GMP-Z Z3, waar driemaal 100 spuiten pas na 5 weken worden geïncubeerd en opzettelijk worden besmet als positieve controle [5]. De spuiten voldeden aan de *closure integrity test* die eerder is uitgevoerd conform de *liquid immersion microbial challenge test* [16]. Omdat de fabrikant in de tussentijd geen wijzigingen in de spuiten en/of doppen heeft aangebracht, worden de gegevens op dit moment nog steeds als valide beschouwd. Daarnaast worden jaarlijks driemaal 1000 spuiten met bouillon uitgevuld en gedurende 7 dagen geïncubeerd. Het is op basis van deze resultaten en door de eerder verkregen resultaten van de *closure integrity test*

verdedigbaar dat er niet opnieuw een volledige bouillontest is gedaan voor dit onderzoek.

De in de GMP-Z Z3 omschreven *dye immersion test* is niet uitgevoerd. Dit onderzoek laat zien of het mogelijk is een kleurstof in de afgesloten spuit te laten binnendringen. Het resultaat is afhankelijk van vele factoren (drukprofiel, concentratie kleurstof, visuele scherpte van de waarnemer en een niet-eenduidige relatie met poriegrootte waardoor alsnog een micro-organisme zou kunnen binnendringen). Als de kleurtest negatief is (geen kleur waargenomen in het product) biedt dit geen garantie dat ook de microbiologische integriteit is geborgd. Deze zou dan alsnog moeten worden aangetoond met een bouillontest zoals reeds eerder is uitgevoerd.

De maximale houdbaarheidstermijn conform GMP-Z Z3 is 1 maand in de koelkast gevolgd door 1 week bij kamertemperatuur. Op basis van de verkregen informatie uit dit onderzoek, kan ook minstens deze termijn worden toegekend voor de stabiliteit en de compatibiliteit van de 10 mL Baxa Rapid-Fill spuiten.

## Conclusie

De 10 mL Baxa Rapid-Fill spuiten met NaCl 0,9% of met glucose 5% voldoen aan de criteria van de GMP-Z Z3 gedurende een bewaartermijn van 1 maand in de koelkast gevolgd door 1 week bij kamertemperatuur. De spuiten zijn hiermee gekwalificeerd voor het beoogde gebruik bij het op voorraad voor toediening gereed maken van medicatie. ■

## Literatuur

- 1 Jaarrapportage Centrale Medicatie-incidenten Registratie (CMR) Ziekenhuizen (ZH) 2014 Algemeen. [www.vim-digitaal.nl/websites/nvza\\_remedie/docs/CMR\\_jaarrapportage\\_ZH\\_2014\\_\\_Definitief.pdf](http://www.vim-digitaal.nl/websites/nvza_remedie/docs/CMR_jaarrapportage_ZH_2014__Definitief.pdf). Utrecht: Portaal voor Patiëntveiligheid/CMR; 2015. [geraadpleegd 2016 jan 29]
- 2 Stucki C, Sautter AM, Wolff A, Fleury-Souverain S, Bonnabry P. Accuracy of preparation of i.v. medication syringes for anesthesiology. *Am J Health Syst Pharm*. 2013 jan 15;70(2):137-42.
- 3 Ris JM, van Leeuwen RWF, Boom FA. VTGM op de ICU: mind the steps! *PW Wetenschappelijk Platform*. 2010 jan 22;4(1):11-7.
- 4 Praktijkgids High Risk Medicatie: klaarmaken en toedienen van paren-

- teralia. Utrecht: VMS Veiligheidsprogramma; 2009 okt. [www.vmszorg.nl/\\_library/5361/2009.0108\\_praktijkgids\\_high\\_risk.pdf](http://www.vmszorg.nl/_library/5361/2009.0108_praktijkgids_high_risk.pdf). [geraadpleegd 2016 jan 29]
- 5 GMP-Z herziening 2013 Z3 Aseptische handelingen. Utrecht: Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers; 2013 okt. [http://nvza.nl/wp-content/uploads/2015/10/GMPZ\\_Z3\\_Herziening\\_okt\\_2013.pdf](http://nvza.nl/wp-content/uploads/2015/10/GMPZ_Z3_Herziening_okt_2013.pdf). [geraadpleegd 2016 jan 29]
  - 6 2.2.1. Clarity of opalescence of liquids. In: European Pharmacopoeia. 7e ed. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare; 2011. vol. 1 p. 21-2.
  - 7 2.9.20. Particulate contamination: visible particles. In: European Pharmacopoeia. 7e ed. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare; 2011. vol. 1 p. 287.
  - 8 2.2.2. Degree of coloration of liquids. In: European Pharmacopoeia. 7e ed. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare; 2011. vol. 1 p. 22-4.
  - 9 Dosage forms. Parenteral preparations. In: European Pharmacopoeia. 6e ed. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare; 2008. vol. 1 p. 723-5.
  - 10 Sodium chloride. In: European Pharmacopoeia. 6e ed. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare; 2008. vol. 2 p. 2921-2.
  - 11 Glucose monohydrate. In: European Pharmacopoeia. 6e ed. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare; 2008. vol. 2 p. 2104-5.
  - 12 2.2.3. Potentiometric determination of pH. In: European Pharmacopoeia. 7e ed. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare; 2011. vol. 1 p. 24-5.
  - 13 2.9.19. Sub-visible particles. In: European Pharmacopoeia. 7e ed. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare; 2011. vol. 1 p. 285-7.
  - 14 Smeets OSNM, Boom FA, den Hartigh J, Le Brun PPH, Pluim MAL, Verbrugge P. Kwaliteit evolueert. Deeltjes in parenteralia: keuring en inzendingen nieuwe stijl. Pharm Weekbl. 2005 mrt 18;140(11):347-9.
  - 15 2.2.25. Absorption spectrophotometry, ultraviolet and visible. In: European Pharmacopoeia. 7e ed. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare; 2011. vol. 1 p. 40-1.
  - 16 Pharmaceutical Package Integrity. Parenteral Drug Association. PDA J Pharm Sci Technol. 1998;52:1-48.
  - 17 Dillingh J, Touw D, Smeets O. Rapport Landelijke Kwalificatie 50mL Injectiespuiten als primair verpakkingsmateriaal volgens Addendum Z3. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuisapothekers; 2012.