

Leachables – ein weltweites Problem

Hintergrund und Fragestellung

Zubereitungen von Injektionslösungen auf Vorrat werden vermehrt in Klinikapotheken hergestellt. Dabei werden meist Spritzen verwendet, die für unmittelbare Injektion vorgesehen sind. Die verfügbaren Informationen der Hersteller über "Leachables" (Stoffe, die bei bestimmungsgemäßem Gebrauch aus dem Primärpackmittel freigesetzt werden) sind daher nicht ausreichend. Bereits nach 24h Lagerung bei 23°C konnten UV absorbierende Stoffe in isotonischer Kochsalzlösung [1] sowie in Ethanol [2] nachgewiesen werden, die in handelsüblichen Perfusorspritzen aufgezogen wurden. Die Bedeutung der im Spektrum nachgewiesenen Substanzen ist weder toxikologisch noch von juristischer Seite geklärt.

Methoden

Es wurden mit mehreren unterschiedlichen Chargen von Einmalspritzen verschiedener Hersteller NaCl 0,9% oder Ethanol aufgezogen und bei Raumtemperatur gelagert. Nach verschiedenen Zeiten wurden die UV - Spektren aufgezeichnet und verglichen.

Ergebnisse

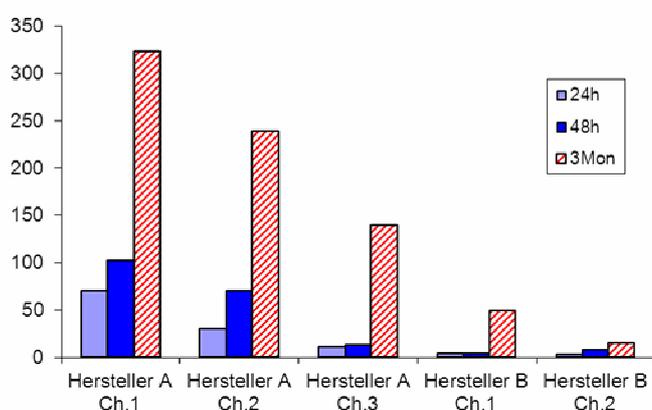


Abb. 1: UV-Absorption bei 270nm von je 5ml 0,9% NaCl nach verschiedener Lagerungszeit in 50ml Perfusorspritzen

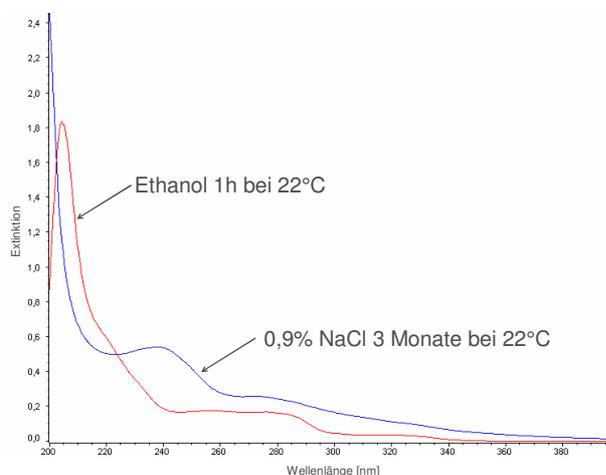


Abb. 2: UV-Spektren bisher unbekannter Leachables nach Lagerung von 0,9% NaCl und Ethanol in 3 teiligen Spritzen

Unsere Daten zeigen, daß je nach Hersteller, aber auch je nach Charge unterschiedliche Mengen von „Leachables“ in aufgezogenem NaCl 0,9% innerhalb von 24h zu finden sind. Bei längerer Lagerung steigen die Mengen der freigesetzten Substanzen deutlich an. Hier handelt es sich nicht um „Leachables“ sondern um „Extractables“, da es sich nicht mehr um bestimmungsgemäße Verwendung der Spritzen handelt. Eigene HPLC und LC-MS Untersuchungen konnten bisher die Struktur der gefundenen „Leachables“/„Extractables“ nicht aufklären. Die „Leachables“ in Ethanol wurden nach Lagerung von nur 1h in allen bei uns verwendeten dreiteiligen Einmalspritzen gefunden (2 Hersteller, 5 Spritzengrößen). Durch Verwendung von zweiteiligen Spritzen konnte die Freisetzung von diesen „Leachables“ bei gut in Ethanol löslichen Arzneistoffen, wie z.B. Levosimendan [2] vermieden werden.

Schlußfolgerung

Zur Beurteilung der Qualität von in Injektionspritzen auf Vorrat hergestellten Parenteralia (z.B. auch Dose banding) ist die Kenntnis nicht nur der „Leachables“ sondern auch der „Extractables“ notwendig. Diese Informationen sind von den Herstellern nur schwer oder gar nicht zu bekommen. Die Beurteilung und die Durchführung der notwendigen Analysen sind für einzelne herstellende Apotheken zu teuer. Da dieses Problem nicht nur deutsche Apotheken betrifft, wurde die europäische Arbeitsgruppe „L/E Group for Hospital Pharmacies“ gegründet [3], die an grenzüberschreitenden Lösungen arbeitet.

Literatur:

- [1] P. Bürklin, R. Trittler (2012) Infusionssysteme-unbedenklich? Poster ADKA Fachtagung Mainz
 [2] R. Trittler, M.J. Hug (2014) Stability Studies with Levosimendan Syringes, Poster 19. EAHP Kongress Barcelona
 [3] I. Larsson, R. Trittler, N.A. Navas-Iglesias (2015), How do we handle the leachables/extractable issue in a pharmacy setting, when we wish to extend the shelflife of the compounded cytostatic agents in different packaging, Hospital Pharmacy Europe 77, im Druck

