

BIAŁA KSIĘGA

KOMPATYBILNOŚĆ PŁYNÓW I LEKÓW Z PRZYRZĄDEM PURESITE

STRESZCZENIE

Niektóre płyny i produkty lecznicze, takie jak emulsja tłuszczowa i inne leki zawierające tłuszcze mogą wywoływać zmiany w tworzywach sztucznych, z których wykonanych jest wiele przyrządów do infuzji. Zamknięty łącznik męski (CMC = Closed Male Connector) PureSite został poddany działaniu reprezentatywnej grupy leków niebezpiecznych wpisanych na listę NIOSH, a także innych substancji, w skład których wchodzi składniki mogące oddziaływać na komponenty wykonane z tworzyw sztucznych. Celem badań była ocena integralności przyrządu po upływie 24 i 96 godzin oraz potwierdzenie, że przyrząd PureSite zapewnia akceptowalną prędkość przepływu bez wycieków. Potwierdzono kompatybilność przyrządu PureSite CMC z wybranymi lekami i udowodniono, że przyrząd zapewnia akceptowalną prędkość przepływu bez przypadków nieszczelności.

WSTĘP

Kontakt z określonymi płynami i produktami leczniczymi naraża personel służby zdrowia na niebezpieczeństwo. Krajowy Instytut Bezpieczeństwa i Higieny Pracy (NIOSH = National Institute for Occupational Health and Safety) uwzględnia aktualnie na swojej liście ponad 150 niebezpiecznych leków wymagających specjalnych procedur przygotowywania i podawania. Na listach tych znajdują się leki stosowane w chemioterapii chorób nowotworowych, leki przeciwwirusowe, hormony oraz leki powstające w ramach procesów bioinżynierii. Lista ta podlega okresowym aktualizacjom, polegającym na usuwaniu jednych i dodawaniu nowych leków. Leki oznaczone jako niebezpieczne posiadają jedną lub więcej spośród następujących właściwości, względem ludzi lub zwierząt:

1. Rakotwórczość
2. Teratogenność lub inny, toksyczny wpływ na płód
3. Toksyczny wpływ na płodność
4. Toksyczny wpływ na narządy przy niskich dawkach
5. Genotoksyczność lub uszkodzenie DNA lub innego materiału genetycznego
6. Profile toksyczności nowych leków imitujących inne leki niebezpieczne w ramach tych kryteriów¹

Do ekspozycji na te leki niebezpieczne może dojść wskutek inhalacji, kontaktu z zanieczyszczonymi powierzchniami, kontaktu usta - zanieczyszczone ręce, a także wchłaniania przez skórę². W ramach systemu należy uwzględnić wszystkie śladowe ilości leków jako element krytyczny w kontekście redukcji ryzyka przypadkowego kontaktu.

Niektóre płyny i produkty lecznicze, takie jak emulsja tłuszczowa i inne leki zawierające tłuszcze mogą wywoływać zmiany w tworzywach sztucznych, z których wykonanych jest wiele przyrządów do infuzji. W efekcie kontaktu tych płynów i leków z tworzywami sztucznymi dochodzi do degradacji polimeru i mini-pęknięć, określanych jako spękania, lub większych pęknięć. Może dojść również do przypadków korozji naprężeniowej (ESC = environmental stress cracking), która występuje w sytuacji, kiedy tworzywa sztuczne, na których pojawiają się mikro-pęknięcia i większe pęknięcia są równocześnie poddawane naprężeniom i są wystawione na działanie określonych substancji chemicznych, takich jak leki uznane za niebezpieczne. Pojawienie się ESC jest szczególnie prawdopodobne w trakcie stosowania łącza luer żeńsko-męskiego, które to jest wykorzystywane praktycznie we wszystkich systemach infuzyjnych.

Przyrządy w rodzaju zamkniętego łącznika męskiego PureSite zostały tak zbudowane, aby poradzić sobie z obydwojema opisanymi powyżej problemami. Niniejszy dokument zawiera opis przyrządu oraz zarys ogólny i wyniki badań potwierdzających kompatybilność lekową.

WNIOSKI

PureSite to zamknięty łącznik męski zbudowany w taki sposób, aby zminimalizować wydostawanie się płynów i produktów leczniczych poza system infuzyjny. Przyrząd składa się ze szczelnej membrany znajdującej się na proksymalnym końcu męskiego złącza luer. Po podłączeniu do łącznika bezigłowego membrana ta otwiera się, umożliwiając infuzję. Po odłączeniu łącznika bezigłowego membrana zamyka się, uniemożliwiając wydostawanie się płynów lub produktów leczniczych na dłoń pielęgniarki / lekarza, lub do otoczenia.



Końcówka ze złączem męskim luer umieszczona jest na równym poziomie z mechanizmem membrany, dzięki czemu pozostałości leków na powierzchniach stykowych są minimalne. Na końcu dystalnym przyrządu standardowe złącze luer żeńskie umożliwia łączenie przyrządu z zestawem do podawania dożylnego lub strzykawką. Żeńskie złącze luer wyposażone jest w mechanizm zapadkowy zapobiegający przypadkowemu odłączeniu przyrządu PureSite od strzykawki, co ogranicza ryzyko wyciekania leków niebezpiecznych.

TESTY KOMPATYBILNOŚCI

Badania kompatybilności zamkniętego łącznika męskiego PureSite z lekami niebezpiecznymi przedstawiono w badaniu przeprowadzonym przez Elcam Medical Ltd. we współpracy z apteką centrum medycznego Western Galilee (Nahariya, Izrael).

Przyrządy poddano działaniu reprezentatywnej grupy leków niebezpiecznych znajdujących się na liście NIOSH oraz innych substancji, o których wiadomo, że mają w swoim składzie substancje mogące oddziaływać na elementy wykonane z tworzyw sztucznych. Przeprowadzono konsultację z lekarzami i pielęgniarkami w zakresie stosowanych powszechnie leków niebezpiecznych i obowiązujących procedur. Brano pod uwagę składniki poszczególnych leków (wielkość molekuł, odczyn pH), udokumentowane zagrożenia dla personelu medycznego oraz materiały wykorzystane do produkcji przyrządu PureSite. Do badania wybrano osiem popularnych leków. (Tabela 1)

Grupę badanych przyrządów poddano 2 cyklom sterylizacji gamma. Kolejną grupę badanych przyrządów wysterylizowano dwukrotnie i poddano 5 cyklom starzenia, symulując 5-letni okres zużycia produktu w warunkach rzeczywistych. Na działania pojedynczego leku poddano 8 przyrządów z grupy sterylnej i 8 z grupy sterylnej / postarzonej. Tak więc działaniu wybranych leków poddano łącznie 64 przyrządy z grupy sterylnej i 64 z grupy sterylnej / postarzonej. Wszystkie przyrządy oceniano po upływie 24 i 96 godzin. Wszystkie badania prowadzono w temperaturze pokojowej 23 +/- 5o Celsjusza. Dla każdej grupy wykorzystano 0,5 ml leku pobranego do strzykawki o pojemności 3 ml, podłączonej do złącza żeńskiego testowanego przyrządu.

Męski koniec przyrządu podłączono do kranika jednodrożnego, a w celu wypełnienia przyrządu testowego wprowadzono do niego 0,15 ml leku. Następnie badany przyrząd 10-krotnie odłączano i ponownie podłączano do kranika jednodrożnego, a po ostatnim połączeniu zarówno kranik jak i strzykawkę pozostawiono połączone. Po upływie 24 godzin odłączono strzykawkę, podłączono strzykawkę wypełnioną 10 ml roztworu soli fizjologicznej i wypłukano pozostałości leku ze wszystkich testowanych przyrządów. Strzykawkę i kranik pozostawiono do wyschnięcia, po czym zebrano na potrzeby dalszych badań.

W przypadku grupy przyrządów pozostawionych na 96 godzin przeprowadzono te same czynności jak powyżej, a dodatkowo po upływie 24, 48 i 72 do badanych przyrządów dostrzyknięto przez badany przyrząd dodatkowe 0,15 ml leku, po czym zamknięto kraniki. Przeprowadzono dziesięć cykli rozłączania i ponownego łączenia testowanych przyrządów z kranikiem, a po ostatnim połączeniu strzykawkę pozostawiono połączoną. Po upływie 96 godzin odłączono małą strzykawkę, po czym podłączono strzykawkę wypełnioną 10 ml roztworu soli fizjologicznej i przepłukano badane przyrządy. Strzykawkę i kranik

pozostawiono do wyschnięcia, po czym zebrano. Wszystkie produkty po wyschnięciu zostały przesłane przez szpital do Elcam Medical w celu przeprowadzenia dalszych badań zgodnie z metodologią ISO.

PureSite CMC spełnił wymagania standardu ISO 594-2 w zakresie kryteriów akceptacji dla zapobiegania nieszczelnościom dla elementów zamkniętych i aktywowanych. Przyrząd zapewnia bezpieczeństwo w warunkach ciśnienia hydraulicznego na poziomie 3 barów. Dodatkowo, w celu potwierdzenia, że po ekspozycji przyrządów na działanie wybranych leków nie doszło do zmian w zakresie funkcjonalności, przeprowadzono badanie dla prędkości przepływu zgodnie z ISO 8536-4.

Tabela 1 Wykaz leków wykorzystanych w badaniu

Nazwa leku	Klasyfikacja	Uwagi
Cisplastyna	Środek alkilujący	Popularny lek cytotoksyczny; zakłóca replikację DNA; lek na bazie wody z grupą amonową; komponenty przyrządów wykonanych z tworzyw sztucznych mogą być wymywane przez amoniak, a także mogą być wrażliwe na działanie wilgoci
Cyklofosfamid	Środek alkilujący	Popularny lek cytotoksyczny; zakłóca replikację DNA; chlorowany węglowodór oraz organiczne związki aminowe mogą atakować elementy wykonane z tworzyw sztucznych
Fluororacil	Antymetabolit	Popularny lek cytotoksyczny hamujący odbudowę DNA; lek na bazie wody z wodorotlenkiem sodu, mogący przywierać do elementów wykonanych z tworzyw sztucznych
Dokсорubicyna	Antybiotyk przeciwnowotworowy	Popularny lek cytotoksyczny hamujący syntezę DNA i RNA; lek o budowie kwasu zawierający i związki aromatyczne, które mogą atakować elementy wykonane z tworzyw sztucznych
Paklitaksel	Alkaloid organiczny	Popularny lek cytotoksyczny stabilizujący mikrotubule hamując tym samym proces podziału komórkowego; duże molekuly organiczne zawierające pierścienie aromatyczne, estry, ketony i alkohol, mogące przyczepiać się do elementów wykonanych z tworzyw sztucznych
Etopozyd	Alkaloid organiczny	Popularny lek cytotoksyczny nieodwracalnie blokujący cykl życia komórki; zawiera wiele różnych związków, które mogą atakować elementy wykonane z tworzyw sztucznych
Bewacyzumab	Przeciwciało monoklonalne	Hamuje działanie czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego i zapobiega powstawaniu nowych naczyń krwionośnych; zawiera estry na bazie wody i grupy alkoholowe zwiększające poziom wilgotności i może atakować elementy wykonane z tworzyw sztucznych
Emulsja tłuszczowa do podawania dożylnego, roztwór o stężeniu 20%	Suplement żywieniowy	Izotoniczny składnik odżywczy dostarczający kalorie i niezbędne kwasy tłuszczowe; wiele składników emulsji może atakować elementy wykonane z tworzyw sztucznych

Tabela 2 - Wyniki badań kompatybilności z lekami niebezpiecznym

Lek	Liczba próbek sterylnych	Liczba próbek sterylnych i postarz.	Wyniki	Liczba próbek sterylnych	Liczba próbek sterylnych i postarz.	Wyniki
Cisplastyna	8	8	Test zaliczony, nie stwierdzono nieszczelności w żadnej grupie	8	8	Test zaliczony, nie stwierdzono nieszczelności w żadnej grupie
Cyklofosfamid	8	8	Test zaliczony, nie stwierdzono nieszczelności w żadnej grupie	8	8	Test zaliczony, nie stwierdzono nieszczelności w żadnej grupie
Fluororacil	8	8	Test zaliczony, nie stwierdzono nieszczelności w żadnej grupie	8	8	Test zaliczony, nie stwierdzono nieszczelności w żadnej grupie
Dokсорubicyna	8	8	Test zaliczony, nie stwierdzono nieszczelności w żadnej grupie	8	8	Test zaliczony, nie stwierdzono nieszczelności w żadnej grupie
Paklitaksel	8	8	Test zaliczony, nie stwierdzono nieszczelności w żadnej grupie	8	8	Test zaliczony, nie stwierdzono nieszczelności w żadnej grupie
Etopozyd	8	8	Test zaliczony, nie stwierdzono nieszczelności w żadnej grupie	8	8	Test zaliczony, nie stwierdzono nieszczelności w żadnej grupie
Bewacyzumab	8	8	Test zaliczony, nie stwierdzono nieszczelności w żadnej grupie	8	8	Test zaliczony, nie stwierdzono nieszczelności w żadnej grupie
Emulsja tłuszczowa do podawania dożylnego, roztwór o stężeniu 20%	8	8	Test zaliczony, nie stwierdzono nieszczelności w żadnej grupie	8	8	Test zaliczony, nie stwierdzono nieszczelności w żadnej grupie

WNIOSKI

Zamknięty łącznik męski PureSite zapewnia integralność systemu po ekspozycji na leki zakwalifikowane przez NIOSH jako niebezpieczne. Przyrząd z powodzeniem przeszedł badania funkcjonalności po ekspozycji na różne leki uznane za niebezpieczne dla człowieka.

REFERENCJE

1. NIOSH. NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Setting 2012. In: Services DHaH, ed. Cincinnati, OH: DHHS (NIOSH); 2012:14.
2. ASHP. ASHP Guidelines on handling hazardous drugs. American Journal of Health-System Pharmacy. 2006;63:1172-1193.
3. NIOSH. Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. In: Services HaH, ed. Cincinnati, OH: NIOSH; 2004.
4. Engineering data on file. "CMC V&V Test Report for Compatibility with Hazardous Drugs, July 13, 2011"